

Requested Patent: JP5025131A

Title: INDOLE DERIVATIVE AND ITS APPLICATION TO MEDICINE;

Abstracted Patent: JP5025131;

Publication Date: 1993-02-02 ;

Inventor(s): SHIBAYAMA KATSUHIRO; others: 01 ;

Applicant(s): TORAY IND INC ;

Application Number: JP19910176585 19910717 ;

Priority Number(s): ;

IPC Classification:

C07D209/14 ; A61K31/40 ; A61K31/44 ; C07D209/42 ; C07D401/12 ;

Equivalents:

ABSTRACT:

PURPOSE: To provide new indole derivatives or pharmaceutically permissible salts thereof showing a PAF-antagonism and useful as an antiinflammatory agent, an antiallergic agent, etc.

CONSTITUTION: Indole derivatives of formula I (R is 1-5C lower alkyl or R is H or 2-10C alkoxyalkyl; R is H or 1-5C lower alkyl; A and B are CH₂ or CO; Z is N or NHCH; Ar is 3-pyridyl or mono-trialkoxy-substituted phenyl) or pharmaceutically permissible salts thereof, e.g. 1-[(5-methoxyindol)-2-yl-carbonyl]-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-piperazine. The compounds of formula I can be obtained by reacting a carboxylic acid of formula II or its reactive derivative with a compound of formula III or its acid adduct salt.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-25131

(43)公開日 平成5年(1993)2月2日

(51)Int.Cl. ¹	識別記号	序内整理番号	F 1	技術表示箇所
C 07 D 209/14		9283-4C		
A 61 K 31/40	ABE	7252-4C		
31/44	ABF	7252-4C		
C 07 D 209/42		9283-4C		
401/12		8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数4(全12頁)

(21)出願番号 特願平3-176585

(22)出願日 平成3年(1991)7月17日

(71)出願人 000003159
東レ株式会社
東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72)発明者 柴山 鵬弘
神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内

(72)発明者 加藤 篤哉
神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内

(54)【発明の名称】 インドール誘導体およびその医薬用途

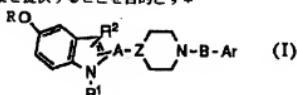
(57)【要約】

【目的】 本発明は血小板活性化因子(PAF)が関与すると考えられる種々の疾患(炎症性疾患、アレルギー性疾患等)の予防・治療薬を提供することを目的とする。

*る。

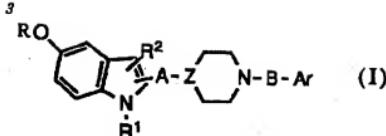
【構成】 式(I)

【化1】



(式中、Rは炭素数1~5の低級アルキルを表し、R¹は水素または炭素数2~10のアルコキシアルキルを表し、R²は水素または炭素数1~5の低級アルキルを表し、A、BはCH₂またはCOを表し、ZはNまたはNHC_Hを表し、Arは3-ビリジル、または1~3個のア

ルコキシで置換されたフェニルを表す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、およびそれを有効成分とする、抗炎症剤、抗アレルギー剤、抗PAF剤。



【0012】(式中、Rは炭素数1～5の低級アルキルを表し、R¹は水素または炭素数2～10のアルコキシアルキルを表し、R²は水素または炭素数1～5の低級アルキルを表し、A、BはCH₂またはCOを表し、ZはNまたはNHCH₂を表し、Arは3-ビリジル、または1～3個のアルコキシで置換されたフェニルを表す)で表されるインドール誘導体およびその薬理学的に許容される塩および鉄化合物を有効成分とする抗炎症剤、抗アレルギー剤、抗P.A.F.剤に関する。

【0013】上記各記号の定義中、低級アルキルは、炭素数1～5のアルキルを意味し、具体的にはメチル、エチル、プロピルなどを意味する。炭素数2～10のアルコキシアルキルとはエトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシプロピルなどの炭素数1～5の低級アルコキシで置換された炭素数1～5のアルキルを意味する。また、本発明の一般式(I)のArは3-ビリジルまたは1～3個のアルコキシで置換されたフェニルであり、このアルコキシは前記定義の通り炭素数1～5の低級アルコキシである。またこの1～3個のアルコキシで置換されたフェニル基は具体的には4-アルコキシフェニル。

*ル、3, 4-ジアルコキシフェニル、3, 4, 5-トリアルコキシフェニルである。

【0014】また、一般式(I)中のArが3-ビリジルの場合はR¹としては特にアルコキシアルキル基が好ましいものである。

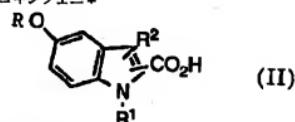
【0015】式(I)で表される化合物の薬理学的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素銀塩、硫酸銀などの無機銀塩、酢酸銀、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、バラトルエンスルホン酸塩などの有機酸塩、リジン、グリシン、フェニルアラニンなどのアミノ酸付加塩が挙げられる。

【0016】以下、式(I)で表される化合物の製造法を説明する。しかし、各製造法はそれらに限定されるものではなく、また、各種製造法において、反応条件は以下に記載したものから適宜選択される。

【0017】本発明の式(I)で表される化合物は式(II)

【0018】

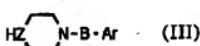
【化5】



【0019】(式中、R、R¹、R²は前記と同様である)で表されるカルボン酸またはその反応性誘導体、式(III)

【0020】

【化6】



【0021】(式中、B、ZおよびArは前記と同様である)で表される化合物、またはその酸付加塩を反応させることにより得できる。

【0022】反応条件としては、それ自体公知のアミド化法、ペプチド合成法などが適用できる。例えば、式(II)で表される化合物がカルボン酸である場合、ジクロロヘキシカルボキシミド、四塩化チタン、ハログン化リソ(例えばオキシ塩化リソ、三塩化リソ)、カルボニルジイミダゾールなどの組合剤の存在下に、不活性溶媒(ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジ

クロロメタン、2-ブタノンなど)中、室温から150℃程度の温度で、1～24時間反応させることにより式(I)で表される化合物を得ることができる。

【0023】式(II)で表される化合物の反応性誘導体として、酸ハライド(酸クロリド、酸プロミドなど)あるいは混合酸無水物(低級アルキル炭酸混合酸無水物など)を用いる場合には、反応は不活性溶媒中で、好ましくはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を脱離剤として存在させて、冷却下から100℃程度の温度で、1～24時間で進行する。

【0024】また、式(I)で表される化合物は、上記アミド化法で得られた式(IV)で表される化合物(式中、R、R²、A、Z、BおよびArは前記に同様である)に、式(V)

R²-X (V)

(式中、R¹は前記と同様であり、Xはハロゲンを表す)で表される化合物を反応させることによっても得る

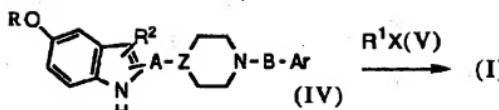
5

ことができる。

【0025】

*【化7】

6



【0026】反応は、不活性な溶媒（ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど）中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、カリウム-1-ブトキシドなどの塩基の存在下、通常0℃から用いる溶媒の沸点で、10分から1時間で進行する。

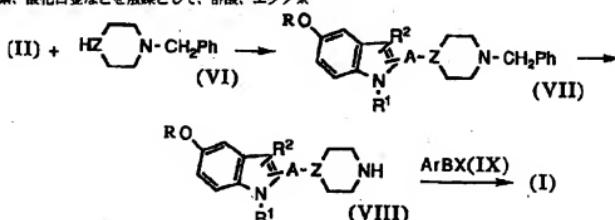
【0027】また、式(I)で表される化合物は、式(I)で表される化合物と、式(VI)で表される化合物（式中、Zは前記と同義である）に、前述のアミド化反応を行ない、式(VII)で表される化合物（式中、R、R¹、R²、AおよびZは前記と同義である）を得た後、バラジウム炭素、酸化白金などを触媒として、脂肪族、エタノール

メートルなどの溶媒中、室温から100℃程度の温度で、常圧から高圧下で接触的水素化分解を行うことにより、式(VIII)で表される化合物（式中、R、R¹、R²、AおよびZは前記と同義である）を得て、これと式(IX)

A r BX (IX)
(式中、A r およびBは前記と同義であり、Xはハログンを表す)で表される化合物を反応させることによっても製造できる。

【0028】

【化8】



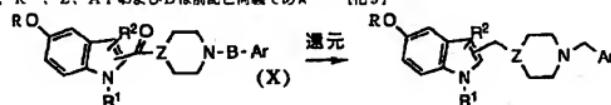
【0029】反応は不活性な溶媒中、好ましくはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基、あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を脱酰剤として存在させて、冷却下から100℃程度の温度で10分から24時間で進行する。

【0030】また、式(I)で表される化合物は、上記の方法により合成した式(X)で表される化合物（式中、R、R¹、R²、Z、A r およびBは前記と同義である★

★）を還元することによっても合成することができる。反応はテトラヒドロフラン、トルエン、エーテルなどの不活性な溶媒中、アラン、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、水素化ナトリウム-ビス-(2-メトキシエトキシ)-アルミニウムなどを用いて、0℃から用いた溶媒の還流温度で10分から10時間で進行する。

【0031】

【化9】

(I)(A, B = CH₂)

学的に許容される塩にすることができる。

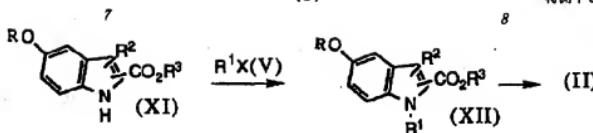
【0034】また、式(II)で表される化合物は以下の方法によっても合成できる。

【0035】

【化10】

【0032】このようにして得られた式(I)で表される化合物は再結晶、クロマトグラフィーなど、それ自体公知の方法により、反応混合物から分離・精製することができます。

【0033】式(I)で表される化合物は常法により無機酸または有機酸と処理することにより、前記した薬理



〔0036〕即ち、式(II)で表される化合物(式中、R、R'は前記と同義であり、R¹は炭素数1～5の低級アルキル(メチル、エチルなど)を表す)に、式(IV)



(式中、R¹ は前記と同義であり、X はハロゲンを表す)で表される化合物を反応させることにより、式 (II) で表される化合物を得て、次いで酸性もしくはアルカリ性条件下で加水分解することにより、式 (II) で表される化合物を得ることができる。式 (II) で表される化合物から式 (II) で表される化合物を得る場合の反応条件は、式 (IV) で表される化合物から式 (I) で表される化合物を得る場合と同様である。

〔0037〕本発明の式(1)で表される化合物およびその塩は優れたP A F拮抗作用を示し、炎症性、アレルギー性疾患（気管支喘息、乾癐など）、その他のP A Fに起因する疾患（例えば、血栓症、臓卒中、心筋梗塞、心筋症、血栓性静脈炎、腎炎、糖尿病性腎病、エンドトキシンショック、エンドトキシンにより生ずる血管内血液凝固症候群、アナフィラキシーショック、出血性ショックなどの循環器疾患、胃潰瘍などの消化器系疾患、肺炎、腹膜移植時のP A F産生量増加に伴う拒絶反応、腹膜手術時の臓器不全など）、P A F拮抗剤が有効な疾患（高エンドセリン症など）の予防、治療剤として有用である。

〔0038〕式(1)で表される化合物およびその誘導体は、毒性が低いので、そのまま粉末剤として、または適当な剤形の医薬組成物として哺乳動物に対して経口的または非経口的に投与することができる。

【0039】瓶口投与のための剤形としては、具体的には錠剤、丸剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などが挙げられる。かかる組成物は各自公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる担体もしくは賦形剤を含有するものである。たゞそぞう製剤の「賦形剤」とは異なる概念。

たことは歯用の鉛錠、歯形錠としては乳錠、歯粉、ショ糖、ステアリン酸マグネシウムなどが挙げられる。

〔0040〕非吸着投与のための剤形としては、例えは、軟膏剂、注射剤、温湿布、塗布膏、吸入剤、生剤、經皮吸収剤などが挙げられる。注射錠は自体公知の方法、例えは、式(1)で表される化合物またはその塩を通常通じる薬剤に用いられる無水の液体もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。

10 それ溶解補助剤を併用してもよい。腸内投与に用いられる坐剤は自体公知の方法、例えば式(1)で表される化合物またはその塩を通常の坐薬用基剤に混合し、成型することによって調製される。

〔0041〕式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効投与量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度によっても異なるが、通常成人1日当たり0.1～1.000mgを、好ましくは1～2.000mgを1回または数回に分けて投与することができる。

【0042】なお、上記各製剤は式(1)で表される化合物もしくはその塩との配合により好ましくない相互作用を生じない限り、他の治療のための有効成分を含有してもよい。例えば、ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン拮抗剤、ホスフォリバーゼA₂阻害剤、インターロイキン1産生抑制剤、気管支拡張剤、トルポンキサン合成阻害剤、トロンボキサン拮抗剤、ヒスタミン3型遮断剤、脳循環改善剤、脳保護薬、肝保護薬、抗小血管病、セトロニン拮抗剤、アドノシン受容体拮抗剤、アドレナリンβ受容体拮抗剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、免疫賦活剤などが挙げられる。

30 【0043】下記に本発明化合物を用いた鉛剤の組成例を示す。

卷之三

第4回 築前
第5回 上田の相成からなる鉛削を作成する

実施例8の化合物	20mg
乳糖	80mg
トウモロコシ澱粉	30mg
ボリビニルアルコール	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
タール色素	微量

40 (0044)

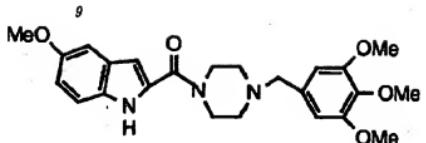
【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。本発明は何らこれらに限定されるものではない。

[2245] 宗教編 1

1-[(5-メトキシンドール)-2-イルカルボニル]-4-

-3-4-5-トト

10046



(1)

【0047】5-メトキシインドール-2-カルボン酸2.1gにジメチルホルムアミド15mlを加え、カルボニルジイミダゾール2.0gを2回に分けて加え、室温で1.7時間攪拌する。1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ビペラジン3.7gを2回に分けて加え、60°Cで1.7時間攪拌する。溶媒を留去し、メタノールを加え、結晶を濾過、乾燥し、4.5gの題記化合物を得る。

【0048】mp:176~177°C

IR(KBr) cm^{-1} :3250, 1591, 1524, 1460, 1232, 1125

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ :11.40(1H, s), 7.31(1H, AB, J =8.8), *

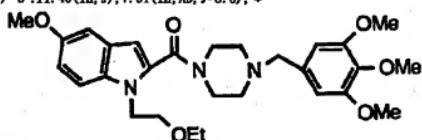
*7.06(1H, d, J =2.2), 6.83(1H, ABd, J =8.8, 2.4), 6.68(1H, d, J =1.5), 6.64(2H, s), 3.77(6H, s), 3.75(3H, s), 3.75(4H, s), 3.65(3H, s), 3.46(2H, s), 2.46(4H, s)

【0049】実施例2

1-(1-エトキシエチル-5-メトキシインドール)-2-イ ルーカルボニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)- ビペラジン(2)

【0050】

【化12】



(2)

【0051】実施例1の化合物2.8gにジメチルホルムアミド20mlを加え、臭化エトキシエチル1.1mlを加える。60°Cで攪拌しながら実施例1の化合物が消失するまで35%水素化カリウムを加え、4時間攪拌する。溶媒を留去し、水、酢酸エチルを加え、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:クロロホルム=4:1 ~ 酢酸エチル:酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、2.3gの題記化合物を得る。

【0052】IR(Neat) cm^{-1} :2940, 1628, 1458, 1220, 1112

5

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.33(1H, AB, J =9.3), 7.03(1H, AB, J =2.4), 6.94(1H, ABd, J =9.3, 2.4), 6.57(2H, s), 6.49(1H, s), 4.45(2H, t, J =5.9), 3.87(6H, s), 3.84(3H, s), 3.84(3H, s), 3.80(4H, brs), 3.70(2H, t, J =5.9), 3.48(2H, s), 3.40(2H, q, J =6.8), 2.50(4H, brs), 1.09(3H, t, J =6.8) *

※MS:5110F*

【0053】実施例3

1-(1-エトキシエチル-5-メトキシインドール)-2-イ ルーカルボニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)- ビペラジン・フマル酸塩(3)実施例2の化合物0.52gのエタノール溶液にフマル酸0.12gのエタノール溶液を加え、沸騰、乾燥し、アモルファスの題記化合物を得る。

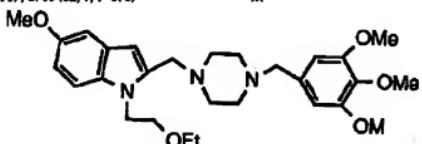
30 【0054】IR(KBr) cm^{-1} :3424, 2944, 2588, 1638, 1462, 1125, 648

【0055】実施例4

1-(1-エトキシエチル-5-メトキシインドール)-2-イ ルーメチル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ビペ ラジン(4)

【0056】

【化13】



(4)

【0057】水素化リチウムアルミニウム97mgにテトラヒドロフラン10mlを加え、冰水浴で冷却する。実施例2の化合物1.7gをテトラヒドロフラン15mlに溶かした溶液を12分間滴下する。室温で2時間攪拌した後、水素化リチウムアルミニウム10mgを加え、2.5時間室温で攪拌

する。酢酸エチル、塩化アンモニウム水溶液を加え、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、0.85gの題記化合物を得る。

50 【0058】IR(Neat) cm^{-1} :2940, 2810, 1593, 1485, 1455

11

12

6,1127,1009

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.26-7.24(1H, m), 7.01(1H, d, J=2.4), 6.83(1H, dd, J=8.8, 2.4), 6.55(2H, s), 6.27(1H, s), 4.38(2H, 1, J=6.4), 3.85(6H, s), 3.83(6H, s), 3.72(2H, 1, J=6.4), 3.64(2H, s), 3.43(2H, s), 3.43(2H, q, J=6.8), 2.49(8H, m), 1.15(3H, 1, J=6.8)

MS:497(M⁺)

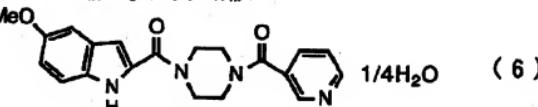
【0059】実施例5

1-[{(1-エトキシテル-5-メトキシンドール)-2-イ

ルメチル}-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ビペ

10 ラジン・2 フマル酸塩(5)実施例4の化合物0.29g をと

りエタノール溶液とし、フマル酸0.14g のエタノール溶液*



【0063】1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ビペラジンの代わりに1-[{(3-ビリジル)-カルボニル]-ビペラジンを用いる以外は実施例1と同様にして化合物(6)を得る。

【0064】mp:233~233.5 °C

元素分析: C₂₄H₃₁N₄O₈ • 1/4 H₂Oとして

計算値: C, 65.12; H, 5.60; N, 15.19

実測値: C, 65.19; H, 5.57; N, 15.09

IR(KBr) cm⁻¹: 3334, 1626, 1531, 1433, 1238, 1220¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 11.47(1H, s), 8.68(2H, m), 7.90(1H, m)

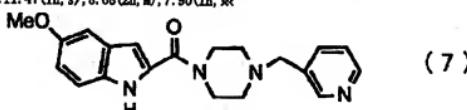
7.51(1H, dd, J=7.8, 4.9), 7.32(1H, d, J=8.8), 7.06(1H, d, J=2.0), 6.85(1H, dd, J=8.8, 2.4), 6.75(1H, s), 3.86-3.71(6H, m), 3.75(3H, s), 3.38(2H, brs) MS:364(M⁺)

【0065】実施例7

1-[{(5-メトキシンドール)-2-イレ-カルボニル]-4-(3-ビリジル)-メチル}-ビペラジン(?)

【0066】

【化15】



【0067】1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ビペラジンの代わりに1-[{(3-ビリジル)-メチル}-ビペラジンを用いる以外は実施例1と同様にして化合物(7)を得る。

【0068】IR(KBr) cm⁻¹: 1599, 1626, 1433, 1228, 804, 758, 714¹H-NMR(CDCl₃) δ: 9.32(1H, brs), 8.57-8.50(2H, m), 7.70(1H, dt, J=7.9, 2.0), 7.35-7.21(2H, m), 7.03(1H, m), 6.94★

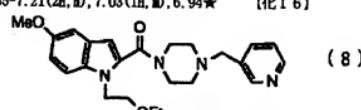
★(1H, dd, J=8.8, 2.4), 6.68(1H, d, J=1.5), 3.94(4H, 1, J=5.1), 3.84(3H, s), 3.57(2H, s), 2.54(4H, 1, J=5.1)

【0069】実施例8

1-[{1-エトキシエチル-(5-メトキシンドール)-2-イレ-カルボニル}-4-(3-ビリジル)-メチル]-ビペラジン・フマル酸・1.2 H₂O塩(8)

【0070】

【化16】

フマル酸・1.2 H₂O

【0071】化合物(1)の代わりに化合物(7)を用いる
以外は実施例2と同様にして化合物(8)を得る。

【0072】mp:146.5~147.5 °C

元素分析: C₂₄H₃₁N₄O₈ • C₄H₆O₄ • 1.2 H₂O

○として

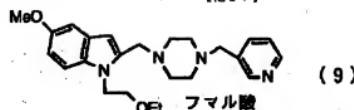
計算値: C, 60.03; H, 6.55; N, 10.00

実測値: C, 60.06; H, 6.15; N, 9.52

IR(KBr) cm⁻¹: 2934, 1638, 1222, 984, 804, 648

【0073】実施例9

*1-[1-エトキシエチル-(5-メトキシインドール)-2-イルメチル]-4-(3-ビリジル)-メチル]ビペラジン・フマル酸塩(9)
【0074】
* 【化17】



フマル酸

【0075】水素化リチウムアルミニウム0.12gにテトラヒドロフラン5mlを加え、塩化アルミニウム0.16gを加え、10分間室温で攪拌する。1-[1-エトキシエチル-(5-メトキシインドール)-2-イルカルボニル]-4-(3-ビリジル)-メチル]ビペラジン0.37gとテトラヒドロフラン3mlの溶液を室温で4分間で加えた後、1.2時間加熱還流する。冰水浴につけ、塩化アンモニウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=20:1~100:9)で精製し、0.13gの油状物を得る。これをメタノールに溶解し、フマル酸69mgのエタノール溶液を加え、濃縮し、イソプロパノールから再結晶し、0.13gの題記化合物を得る。

【0076】mp: 184~185 °C

元素分析: C, 64.11; H, 6.92; N, 10.68

計算値: C, 63.95; H, 6.85; N, 10.69

IR(KBr) cm⁻¹: 3400, 1678, 1485, 1210, 1114, 984, 803, 648

【0077】実施例10

1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-カルボン酸エチル(10)5-メトキシ-2-メチル-1-エトキシエチル-3-カルボン酸エチル3.0gにジメチルホルムアミド20mlを加え、臭化エトキシエチル2.2mlを加え、60°Cで、35%水素化カリウムを出発物質が消失するまで加え、2.3時間攪拌する。溶液を留去し、水、酢酸エチルを加え、抽出し、水洗、乾燥する。溶液を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製し、3.2gの題記化合物を得る。

【0078】IR(KBr) cm⁻¹: 2978, 1688, 1487, 1203, 1176,

1116

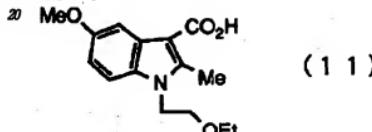
¹H NMR(CDCl₃) δ: 7.67(1H, d, J=2.4), 7.20(1H, AB, J=8.

8), 6.85(1H, ABd, J=8.8, 2.4), 4.39(2H, q, J=7.0), 4.27(2H, t, J=5.9), 3.88(3H, s), 3.68(2H, t, J=5.9), 3.38(2H, q, J=7.0), 2.77(3H, s), 1.53(3H, t, J=7.0), 1.11(3H, t, J=7.0)
【0079】実施例11

1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-カルボン酸(11)

【0080】

【化18】



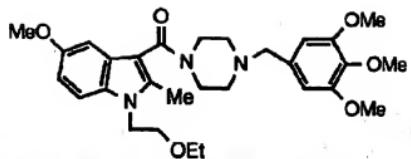
【0081】実施例10の化合物3.2gに2N水酸化ナトリウム水溶液5ml、水酸化カリウム1g、メタノール20mlを加え、8.3時間加熱還流する。液塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、水洗、乾燥する。溶液を留去し、ヘキサンを加え、結晶を漏過、乾燥し、2.7gの題記化合物を得る。

【0082】IR(KBr) cm⁻¹: 2972, 1655, 1531, 1485, 1209
¹H NMR(CDCl₃) δ: 7.78(1H, d, J=2.2), 7.23(1H, AB, J=8.8), 6.88(1H, ABd, J=8.8, 2.4), 4.31(2H, t, J=5.9), 3.94(3H, s), 3.72(2H, t, J=5.9), 3.42(2H, q, J=7.0), 2.84(3H, s), 1.13(3H, t, J=7.0)
【0083】実施例12

1-(1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチルインドール)-3-イルカルボニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ビペラジン(12)

【0084】

【化19】



(12)

【0085】実施例11の化合物0.36gにベンゼン5ml, 塩化チオニル0.2mlを加え、3時間加熱還流する。溶媒を留去し、トルエン5mlを加え、水水浴につける。1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ビペラジン0.42gとビリジン0.4ml, トルエン5mlの溶液を8分間に滴下し、室温で3.5時間攪拌する。溶媒を留去し、酢酸エチル、水酸化ナトリウム水溶液を加え、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、0.53gの題記化合物を得る。

【0086】IR(Neal) cm^{-1} : 2940, 1622, 1425, 1125

¹H-NMR(CDC13) δ : 7.19(1H, AB, J=8.8), 6.99(1H, AB, J=2.4), 6.82(1H, ABd, J=8.8, 2.4), 6.56(2H, s), 4.22(2H, t, J=5.9), 3.86(6H, s), 3.84(3H, s), 3.83(3H, s), 3.70(4H, br s), 3.66(2H, t, J=5.9), 3.47(2H, s), 3.39(2H, q, J=6.8), 2.50(3H, s), 2.48(4H, brs), 1.11(3H, t, J=6.8)

*MS:525.0^r

【0087】実施例13

1-[(1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチル-インドール)-3-イルカルボニル]-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ビペラジン・フマル酸塩(13)実施例12の化合物0.52gのエタノール溶液にフマル酸0.12gのエタノール溶液を加え、濃縮、乾燥し、題記化合物をアモルファスとして得る。

【0088】IR(KBr) cm^{-1} : 1702, 1597, 1427, 1249, 1122

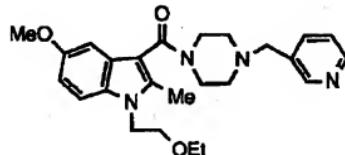
7

【0089】実施例14

20 1-[(1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチル-インドール)-3-イルカルボニル]-4-[(3-ビリジル)-メチル]-ビペラジン(14)

【0090】

【化20】



(14)

【0091】1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ビペラジンの代わりに1-(3-ビリジル)-メチル-ビペラジンを用いる以外は実施例12と同様にして化合物(14)を得る。

【0092】IR(Neal) cm^{-1} : 2872, 1618, 1425, 1209, 1111, 8,752, 716

¹H-NMR(CDC13) δ : 8.55(1H, s), 8.51(1H, d, J=3.7), 7.68(1H, d, J=7.9), 7.27(1H, t, J=6.4), 7.19(1H, d, J=8.5), 6.98(1H, d, J=2.4), 6.82(1H, dd, J=8.5, 2.4), 4.22(2H, t, J=6.1), 3.84(3H, s), 3.68((4H, brs), 3.66(2H, t, J=6.1), 3.55(2H, s), 3.39(2H, q, J=7.3), 2.50(3H, s), 2.49(4H, brs), 1.11(3H, t, J=7.3)

MS:436.0^r

【0093】実施例15

1-[(1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチル-インドール)-3-イルカルボニル]-4-(3-ビリジル)-メチル-ビペラジン・フマル酸塩(15)(12)の代わりに(14)を用いる以外は実施例13と同様にして(15)を得る。

【0094】IR(KBr) cm^{-1} : 1678, 1620, 1427, 1210, 804, 648

40 【0095】実施例16

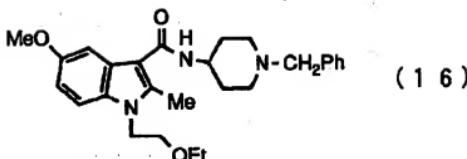
N-(1-ベンジル-4-ビペリジル)-[(1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチル-インドール)-3-カルボキサミド](16)

【0096】

【化21】

17

18



【0097】1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ビペラジンの代わりに1-ベンジル-4-アミノ-ビペリジンを用いる以外は実施例12と同様にして(16)を得る。

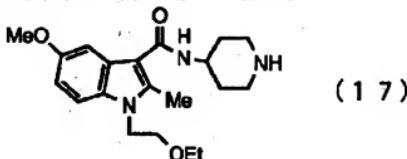
【0098】IR(KBr) cm⁻¹: 3302, 1620, 1522, 1485

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.38-7.28(5H, m), 7.20(2H, AB, J=2.9), 6.84(1H, ABd, J=9.0, 2.2), 5.74(1H, d, J=8.8), 4.24(2H, t, J=5.9), 4.06(1H, m), 3.86(3H, s), 3.66(2H, t, J=5.9), *

*3.53(2H, s), 3.39(2H, q, J=7.0), 2.93-2.80(2H, m), 2.69(3H, s), 2.38-2.04(4H, m), 1.81-1.55(2H, m)

【0099】実施例17

N-(4-ビペリジル)-{(1-エトキシエチル)-5-メトキシ-2-メチルインドール}-3-カルボキサミド(17)
【0100】
【化22】



【0101】実施例16の化合物0.30gに酢酸1mL、無水化白金90mgを加え、70°Cで15.7時間攪拌する。酢酸エチルを加え、沈殿を濾過し、水酸化ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性にし、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-1%トリエチルアミン)で精製し、題記化合物を0.20g得る。

【0102】IR(KBr) cm⁻¹: 3276, 2934, 2866, 1613, 1485, 1209, 774

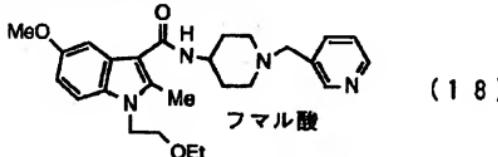
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.24(1H, AB, J=8.6), 7.21(1H, d, J=2.6), 6.84(1H, ABd, J=9.0, 2.2), 5.75(1H, d, J=8.1), 4.24(2H,

*3H, t, J=5.9), 4.08(1H, m), 3.86(3H, s), 3.66(2H, t, J=5.9), 3.40(2H, q, J=7.0), 3.12(2H, ABt, J=9.6, 3.9), 2.92-2.66(2H, m), 2.70(3H, s), 2.21-2.03(2H, m), 1.66-1.35(2H, m), 1.12(3H, t, J=7.0)

【0103】実施例18

N-{1-(3-ビペリジル)-4-メチル}-4-ビペリジル)-{(1-エトキシエチル)-5-メトキシ-2-メチルインドール}-3-カルボキサミド・フマル酸塩(18)

【0104】
【化23】



【0105】実施例17の化合物0.19gと3-ピコリルクロリド・塩酸塩0.11g、炭酸カリウム0.23gにジメチルホルムアミド5mLを加え、70°Cで5.6時間攪拌する。溶媒を留去し、酢酸エチル、水を加え、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー-(酢酸エチル:メタノール=7:1~5.6:1)で精製し、題記化合物を0.20g得る。このうち0.19gをエタノールに溶解し、フマル酸48mgのエタノール溶液を加え、濾絨

し、イソブロバノールから再結晶し、0.18gの題記化合物を淡黄色結晶として得る。

【0106】mp: 160.5-161.5 °C

元素分析: C, 63.59; H, 6.76; N, 9.89

計算値: C, 63.59; H, 6.76; N, 9.91

実測値: C, 63.41; H, 6.66; N, 9.91

IR(KBr) cm⁻¹: 2936, 2838, 1681, 1620, 1485, 1209, 984, 80

50 4.648

【0107】実施例19

次ぎに式(1)で表される化合物のPAF拮抗作用について説明する。

【0108】1. *In vitro* 血小板凝集阻害試験

物質の血小板活性化因子(PAF)拮抗作用を測定するために、*in vitro*におけるウサギ血小板のPAF誘発凝集を用いる。血小板に富む血しょう(PPR)を得るために、ウサギ介静脈から、1.0%のクエン酸ナトリウム溶液を含むプラスチック遠沈管に静脈血を採血する。血液に対するクエン酸ナトリウム溶液の割合は1:10である。得られたクエン酸塩加血液を室温下に70×g(625rpm)で20分間遠心分離し、上層のPRPを別のプラスチックチューブに採取する。残った下層はさらに1500×g(2800rpm)で10分間遠心分離し、上層の血小板に乏しい血しょう(PPP)を採取する。血小板凝集は二光バイ*

表1

PAF誘発血小板凝集抑制

化合物番号	$I_{C_{50}} (\mu\text{g/ml})$
3	0.045
5	5.8
6	0.44
8	0.03
9	0.3
13	0.68
15	0.085
18	0.3

【0111】上記の試験結果から明らかのように式(1)で表される化合物もしくはその塩は、優れたPAF拮抗作用を有している。

【0112】2. $[^3\text{H}] - \text{PAF}$ を用いる結合試験(PAF受容体結合試験)

Bwang らの方法(Biochemistry;22:4756, (1983))に従つて、ウサギ血小板の細胞膜画分を調製した。0.25%ウシ

* $[^3\text{H}] - \text{PAF}$; 0.4 nM および試験化合物を加えた。25°Cで60分間保温後、ガラス繊維滤紙で滤過した。この滤紙は冷トリス緩衝液で3回洗浄した後、バイアル瓶に移してシンチレーターを加え、放射能量を液体シンチレーションカウンターで測定した。試験化合物の阻害率(結合能)は次式に従って計算し、IC₅₀値は図より内挿して求めた。

【0113】

【数1】

$$\text{阻害率} (\%) = \left[1 - \left\{ \frac{(\text{化合物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量})}{(\text{全結合量} - \text{非特異的結合量})} \right\} \right] \times 100$$

【0114】なお、全結合量とは、試験化合物非存在下での $[^3\text{H}] - \text{PAF}$ 結合放射能量であり、非特異的結合量とは $1 \mu\text{M}$ のPAF存在下での $[^3\text{H}] - \text{PAF}$ 結合放射能量である。結果を表2に示す。対照薬としては

PAF拮抗薬として開示されているWE B2086(特開昭65-176591号)を用いた。

【0115】

【表2】

21

22

表2

受容体結合阻害

化合物番号	$I C_{50} (\mu g/ml)$
3	0. 14
6	2. 3
8	0. 1
9	2. 0
13	0. 29
15	0. 11
18	6. 3
WEB208	0. 05

【0116】上記の試験結果から明らかなように式(1)で表される化合物もしくはその塩は、優れたPAF受容体拮抗作用を有している。

【0117】また、本発明の化合物は、ADPによる血小板の凝集に関しては化合物の濃度を100 $\mu g/ml$ まで上げても抑制しなかったことから、PAFに選択性的拮抗作用を有していると言うことができる。

【0118】

【発明の効果】本発明によれば、式(1)で表される化合物およびその薬理学的に許容される塩は、PAF拮抗作用を有しており、PAFが関与すると考えられる種々の疾患に対し、予防および治療効果を有すると期待される。殊に抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、ショック症状の緩和剤、血栓症の治療剤などとして利用できる。

(19) 【発行国】日本国特許庁 (JP)

(12) 【公報種別】公開特許公報 (A)

(11) 【公開番号】特開平5-25131

(43) 【公開日】平成5年(1993)2月2日

(54) 【発明の名称】インドール誘導体およびその医薬用途

(51) 【国際特許分類第5版】

C07D209/14 9283-4C

A61K 31/40 ABE 7252-4C

31/44 ABF 7252-4C

C07D209/42 9283-4C

401/12 8829-4C

【審査請求】未請求

【請求項の数】4

【全頁数】12

(21) 【出願番号】特願平3-176585

(22) 【出願日】平成3年(1991)7月17日

(71) 【出願人】

【識別番号】000003159

【氏名又は名称】東レ株式会社

【住所又は居所】東京都中央区日本橋室町2丁目2番
号

(72) 【発明者】

【氏名】柴山 勝弘

【住所又は居所】神奈川県鎌倉市手広1111番地 東
レ株式会社基礎研究所内

(19) [Publication Office] Japanese Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document] Japan Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application] Japan U
nexamined Patent Publication Hei 5 - 25131(43) [Publication Date of Unexamined Application] 1993 (199
3) February 2 day(54) [Title of Invention] INDOLE DERIVATIVE AND ITS PH
ARMACEUTICAL APPLICATION

(51) [International Patent Classification 5th Edition]

C07D209/14 9283-4C

A61K 31/40 ABE 7252-4C

31/44 ABF 7252-4C

C07D209/42 9283-4C

401/12 8829-4C

[Request for Examination] Examination not requested

[Number of Claims] 4

[Number of Pages in Document] 12

(21) [Application Number] Japan Patent Application Hei 3 - 17
6585

(22) [Application Date] 1991 (1991) July 17 day

(71) [Applicant]

[Applicant Code] 000003159

[Name] TORAY INDUSTRIES INC. (DB 69-053-5422)

[Address] Tokyo Chuo-ku Nihonbashi Muro-machi 2-2-1

(72) [Inventor]

[Name] Shibayama Katsuhiro

[Address] Inside of Kanagawa Prefecture Kamakura City hand wi
de 11 No.11 area Toray Industries Inc. (DB 69-053-5422)
Advanced Research Laboratories

(72) [発明者]

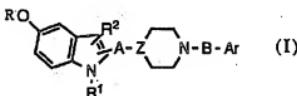
[氏名] 加藤 敏哉

【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東
57) 【要約】

【目的】 本発明は血小板活性化因子（PAF）が関与すると考えられる種々の疾患（炎症性疾患、アレルギー性疾患等）の予防・治療薬を提供することを目的とする。

【構成】 式 (I) |

【化1】

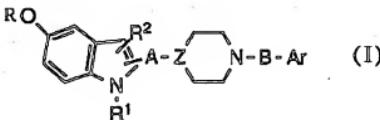


(式中、Rは炭素数1～5の低級アルキルを表し、R¹は水素または炭素数2～10のアルコキシアルキルを表し、R²は水素または炭素数1～5の低級アルキルを表し、A、BはCH₂またはCOを表し、ZはNまたはNHC_Hを表し、Arは3-ピリジル、または1～3個のアルコキシで置換されたフェニルを表す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、およびそれを有効成分とする、抗炎症剤、抗アレルギー剤、抗PAF剤。

【特許請求の範囲】 |

【請求項1】 式 (I)

【化1】



(式中、Rは炭素数1～5の低級アルキルを表し、R¹は水素または炭素数2～10のアルコキシアルキルを表し、R²は水素または炭素数1～5の低級アルキルを表し、A、Bは独立してCH₂またはCOを表し、ZはNまたはNHC_Hを表し、Arは3-ピリジル、または1～3個のアルコキシで置換されたフェニルを表す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される

(72) [Inventor]

[Name] Kato Tetsuya

(57) [Abstract]

[Objective] As for this invention it designates that prevention and treatment drug of various disorder (Such as inflammatory disease and allergy disease) which isthought that blood platelet activated factor (PAF) participates, is offered as theobjective.

[Constitution] Formula (I)

[Chemical Formula 1]

Indole derivative which is displayed with (In Formula, R displays carbon number 1 to 5 lower alkyl, R¹ displays thehydrogen or carbon number 2 to 10 alkoxy alkyl, R² displays hydrogen or carbon number 1 to 5 lower alkyl, theA,B displays CH₂ or CO, Zdisplays N or the N HC H, Ar displays phenyl which is substituted with thealkoxy of 3- pyridyl or 1 to 3.) or it designates pharmacologically acceptable salt ,and that as active ingredient, antiinflammatory , antiallergy drug and anti- PAF agent .

[Claim(s)]

[Claim 1] Formula (I)

[Chemical Formula 1]

Indole derivative which is displayed with (In Formula, R displays carbon number 1 to 5 lower alkyl, R¹ displays thehydrogen or carbon number 2 to 10 alkoxy alkyl, R² displays hydrogen or carbon number 1 to 5 lower alkyl, theA,B becoming independent, displays CH₂ or CO, Zdisplays N or N HC H, Ar displays phenyl which is substituted with alkoxy of 3- pyridyl or 1 to 3.) or pharmacologically acceptable salt .

塩。

【請求項 2】 請求項 1 記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗炎症剤。

【請求項 3】 請求項 1 記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗アレルギー剤。

【請求項 4】 請求項 1 記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗 P A F 剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【産業上の利用分野】本発明は P A F (血小板活性化因子 ; 以下 P A F という) の作用に対し強力に拮抗する新規インドール誘導体に関する。|

【0 0 0 2】

【従来の技術】血小板活性化因子 (P A F - Platelet Activating Factor - 以下 P A F と称する) は、近年著しく注目されており、最近では種々の疾患との関連性が明らかになりつつある。即ち、炎症、アレルギー性疾患、アナフィラキシーショック、肺血症性ショック、D I C、エンドトイキシシショック、心筋症の病気、喘息、肺浮腫、消化管潰瘍、腎炎、肝炎及び臓器移植時の拒絶反応などに関与していることが推定されている。[現代化學增刊17、血小板活性化因子一生涯・生理・病理ー、和久敬蔵・井上圭三編、東京化学同人1989参考]。従つて、P A F の作用に拮抗する化合物は、前記の疾患、または P A F に拮抗することが望ましい他の疾患に対して治療効果を有するものと期待される。

【0 0 0 3】 実際、P A F 拮抗剤の投与により炎症反応モデルである、マウスのアルザス反応が抑制されたことから、炎症反応において P A F が関与していることが示された (Jpn. J. Pharmacol., 46, 55P (1988)) 現在のところ、抗 P A F 作用を示すインドール誘導体としては以下のものなどが知られている。(特開昭62-265284 号)

【0 0 0 4】

[Claim 2] Indole derivative which is stated in Claim 1 or antiinflammatory which designates the pharmacologically acceptable salt as active ingredient.

[Claim 3] Indole derivative which is stated in Claim 1 or antiallergy drug which designates the pharmacologically acceptable salt as active ingredient.

[Claim 4] Indole derivative which is stated in Claim 1 or anti-PAF agent which designates pharmacologically acceptable salt as active ingredient.

【Description of the Invention】

【0 0 0 1】

[Field of Industrial Application] This invention regards novel indole derivative which competes to strength vis-a-vis the action of PAF (blood platelet activated factor ; PAF below you call).

【0 0 0 2】

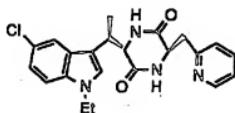
[Prior Art] Blood platelet activated factor (Below PAF - Platelet activating Factor - , it names PAF .) is observed recently considerably,recently relevance of various disease is becoming clear. Namely, inflammation , allergy disease , anaphylaxis shock and lung blood symptomcharacteristic shock , disease of DIC , endotoxin shock and cardiac muscle type, it is presumed that it has participated in asthma , lung edema , alimentary canal ulcer ,the nephritis , hepatitis and rejection reaction etc at time of organ transplant. [Today Kagaku Zokan (ISSN 0368-5470, CODEN KGZKA3) 17 and blood platelet activated factor - biochemistry * menses * pathology - , Kazuhisa Takashi warehouse* Inoue Keizo compilation, Tokyo Kagaku Dojin 1989 reference]. Therefore, as for compound which competes to action of PAF,those which possess remedial effect vis-a-vis other disorder whose it isdesirable to compete to aforementioned disorder , or PAF, it isexpected.

[0003] Really, it is a inflammation reaction model by dosage of PAF antagonist, PAF having participated from fact that ar-the-s reaction of mouse uncontrollable, in inflammation reaction was shown, those etc below are informed (Japanese Journal of Pharmacology (0021-5198, JJPAA), 46,55P(1988)) at present, as indole derivative which shows anti-PAF action. (Japan Unexamined Patent Publication Showa 62- 265284 number)

【0 0 0 4】

【化2】

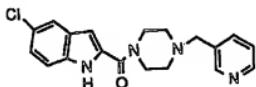
[Chemical Formula 2]



【0005】また、アラキドン酸による血小板凝集に対する抑制作用を示すインドール誘導体としては以下のものが知られている。(特開平1-132579号)।

【0006】

【化3】



【0007】

【発明が解決しようとする課題】新規かつ有用な抗PAF剤は、広範囲な疾患に対し予防及び治療効果を有する期待され求められている。

【0008】本発明の目的はPAF拮抗作用を有する新規インドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、および該誘導体を有効成分とする抗炎症剤、抗アレルギー剤を提供することにある。|

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、インドール誘導体を種々合成し、それらのPAF拮抗作用を検索したところ、後述の式(I)で表される新規化合物が極めて強力なPAF拮抗作用を有することを見出だし、本発明を完成した。

【0010】即ち、本発明は式(I)

【0011】

[0005] In addition, those below are informed as indole derivative which shows the inhibition for platelet aggregation by arachidonic acid. (Japan Unexamined Patent Publication Hei 1-132579 number)

[0006]

[Chemical Formula 3]

[0007]

[Problems to be Solved by the Invention] Novel and useful anti-PAF agent are expected and are sought that it possesses prevention and remedial effect, vis-a-vis widespread disorder.

[0008] Objective of this invention novel indole derivative which possesses PAF antagonist action or is toofer pharmacologically acceptable salt, and antiinflammatory and antiallergy drug which designate said derivatives as active ingredient.

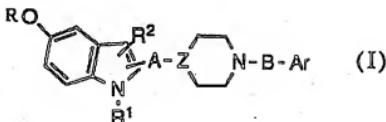
[0009]

[Means to Solve the Problems] indole derivative variously synthesized these inventors, when those PAF antagonist action are researched, it looked at that novel compound which is displayed with the later mentioned Formula (I) has quite strong PAF antagonist action and started coming out, the this invention completed.

[0010] Namely, as for this invention Formula (I)

[0011]

【化4】



【0012】(式中、Rは炭素数1～5の低級アルキルを表し、R¹は水素または炭素数2～10のアルコキシアルキルを表し、R²は水素または炭素数1～5の低級アルキルを表し、A、BはCH₂またはCOを表し、ZはNまたはNH₂を表し、A_rは3-ビリジル、または1～3個のアルコキシで置換されたフェニルを表す)で表されるインドール誘導体およびその薬理学的に許容される塩および該化合物を有効成分とする抗炎症剤、抗アレルギー剤、抗PAF剤に関する。

【0013】上記各記号の定義中、低級アルキルは、炭素数1～5のアルキルを意味し、具体的にはメチル、エチル、プロピルなどを意味する。炭素数2～10のアルコキシアルキルとはエトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシプロピルなどの炭素数1～5の低級アルコキシで置換された炭素数1～5のアルキルを意味する。また、本発明の一般式(I)のA_rは3-ビリジルまたは1～3個のアルコキシで置換されたフェニルであり、このアルコキシは前記定義の通り炭素数1～5の低級アルコキシである。またこの1～3個のアルコキシで置換されたフェニル基は具体的には4-アルコキシフェニル、3、4-ジアルコキシフェニル、3、4、5-トリアリルコキシフェニルである。

【0014】また、一般式(I)中のA_rが3-ビリジルの場合はR¹としては特にアルコキシアルキル基が好ましいものである。

【0015】式(I)で表される化合物の薬理学的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、パラトルエンスルホン酸塩などの有機酸塩、リジン、グリシン、フェニルアラニンなどのアミノ酸付加塩が挙げられる。|

【0016】以下、式(I)で表される化合物の製造法を説明する。しかし、各製造法はそれらに限定されるものではなく、また、各種製造法において、反応条件は以下に記載したものから適宜選択される。

【0017】本発明の式(I)で表される化合物は式(

[Chemical Formula 4]

[0012] It regards indole derivative and its pharmacologically acceptable salt and designate said compound as the active ingredient antiinflammatory, antiallergy drug and anti-PAF agent which are displayed with (In Formula, R displays carbon number 1 to 5 lower alkyl, R¹ displays the hydrogen or carbon number 2 to 10 alkoxy alkyl, R² displays hydrogen or carbon number 1 to 5 lower alkyl, the A,B displays CH₂ or CO, Z displays N or the NH₂, Ar displays phenyl which is substituted with thealkoxy of 3- pyridyl or 1 to 3.).

[0013] While defining above-mentioned each symbol, lower alkyl means the carbon number 1 to 5 alkyl, means methyl, ethyl and propyl etc concretely. carbon number 2 to 10 alkoxy alkyl carbon number 1 to 5 alkyl which is substituted with ethoxymethyl , methoxypyropyl and the epoxy propyl or other carbon number 1 to 5 lower alkoxy is meant. In addition, Ar of General Formula (I) of this invention is phenyl which is substituted with alkoxy of 3 - pyridyl or 1 to 3, this alkoxy as aforementioned definition is carbon number 1 to 5 lower alkoxy. In addition phenyl group which is substituted with alkoxy of this 1 to 3 is 4 - alkoxy phenyl , 3,4-di alkoxy phenyl and 3,4,5 - trialkoxy phenyl concretely.

[0014] In addition, when Ar in General Formula (I) is 3 - pyridyl, as R¹ it is something where especially alkoxy alkyl group is desirable.

[0015] You can list hydrochloride , hydrobromide , sulfate or other inorganic acid salt , acetate , maleate , the fumarate , tartate , succinate , p-toluenesulfonic acid salt or other organic acid salt , lysine , glycine and the phenylalanine or other amino acid addition salt as pharmacologically acceptable salt of compound which is displayed with Formula (I).

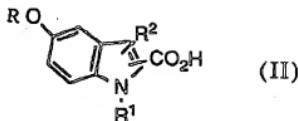
[0016] Below, production method of compound which is displayed with Formula (I) is explained. But, each production method is not something which is limited in those, inaddition, reaction condition is appropriately selected from those which are stated below in various production method.

[0017] As for compound which is displayed with Formula (I) of

II)

[0018]

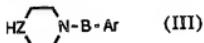
[化5]



[0019] (式中、R、R¹、R²は前記と同義である)で表されるカルボン酸またはその反応性誘導体と、式 (III)

[0020]

[化6]



[0021] (式中、B、ZおよびArは前記と同義である)で表される化合物、またはその酸付加塩を反応させることにより製造できる。

[0022] 反応条件としては、それ自体公知のアミド化法、ペプチド合成功法などが適用できる。例えば、式 (I) で表される化合物がカルボン酸である場合、ジシクロヘキシルカルボジイミド、四塩化チタン、ハログエン化リン (例えば、オキシ塩化リン、三塩化リン)、カルボニルジイミダゾールなどの縮合剤の存在下に、不活性溶媒 (ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロメタン、2-ブタノンなど) 中、室温から150 °C程度の温度で、1~24時間反応させることにより式 (I) で表される化合物を得ることができる。

[0023] 式 (II) で表される化合物の反応性誘導体として、酸ハライド (酸クロリド、酸プロミドなど) あるいは混合酸無水物 (低級アルキル炭酸混合酸無水物など) を用いる場合には、反応は不活性溶媒中で、好ましくはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を脱酰剤として存在させて、冷却下から100 °C程度の温度で、1~24時間で進行する。

[0024] また、式 (I) で表される化合物は、上記ア

this invention theFormula (II)

[0018]

[Chemical Formula 5]

[0019] Carboxylic acid which is displayed with (In Formula, R, R₁ and R₂ description above andare synonymous.) or that reactive derivative and Formula (III)

[0020]

[Chemical Formula 6]

[0021] Compound or acid addition salt which is displayed with (In Formula, B, Z and Ar description above andare synonymous.) can be producedby reacting.

[0022] As reaction condition, it can apply amidation method and peptide synthesis method etc of that itself public knowledge. When compound which is displayed with for example Formula (II) is carboxylic acid, underexisting of dicyclohexyl carbodiimide , titanium tetrachloride , phosphorus halide (for example phosphorous oxychloride , phosphorus trichloride) and carbonyl diimidazole or other condensing agent, in the inert solvent (Such as dimethylformamide , tetrahydrofuran, dichloromethane and 2 -butanone), with temperature of 150 °C extent, compound which is displayedwith Formula (I) 1 to 2 4 hours by reacting can be acquired from room temperature.

[0023] When acid halide (Such as acyl chloride and acid bromide) or mixed acid anhydride (Such as lower alkyl carbon dioxide mixed acid anhydride) is used as reactive derivative of compoundwhich is displayed with Formula (II), in inert solvent, existing with the preferably triethylamine , pyridine or other organic base or sodium carbonate ; sodium bicarbonate and potassium hydroxide or other inorganic base as deacidifying agentreaction with 1 to 2 4 hours, from under cooling with temperature of the 100 °C extent, it advances.

[0024] In addition, as for compound which is displayed with Fo

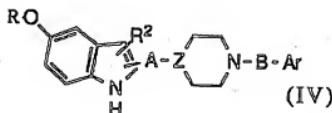
ミド化法で得られた式 (IV) で表される化合物 (式中、R、R²、A、Z、BおよびArは前記に同義である) に、式(V)



(式中、R¹は前記と同義であり、Xはハロゲンを表す) で表される化合物を反応させることによっても得ることができる。

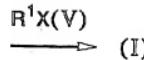
[0025]

【化7】



[0026] 反応は、不活性な溶媒 (ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど) 中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、カリウム-t-ブキシドなどの塩基の存在下、通常0°Cから用いる溶媒の沸点で、10分から10時間で進行する。|

[0027] また、式(I) で表される化合物は、式(II) で表される化合物と、式(VI) で表される化合物 (式中、Zは前記と同義である) に、前述のアミド化反応を行ない、式(VII) で表される化合物 (式中、R、R¹、R²、AおよびZは前記と同義である) を得た後、パラジウム炭素、酸化白金などを触媒として、酢酸、エタノールなどの溶媒中、室温から100°C程度の温度で、常圧から高圧下で接触的水素化分解を行うことにより、式(VII) で表される化合物 (式中、R、R¹、R²、AおよびZは前記と同義である) を得て、これと式(IX)



formula (I), in the compound (In Formula, R, R², A, Z, B and Ar are synonymous on description above.) which is displayed with Formula (IV) which is acquired with above-mentioned amidation method, Formula (V)



Compound which is displayed with (In Formula, R¹ description above and is synonymous, X displays halogen.) can be acquired by reacting.

[0025]

[Chemical Formula 7]

[0026] In inert solvent (Such as dimethylformamide and tetrahydrofuran), under existing of sodium hydride, potassium hydride, sodium amide and the potassium-t-butoxide or other base, with boiling point of solvent which usually is used from 0 °C, from 10 min it advances reaction, with 10 hours.

[0027] In addition, is displayed with Formula (I) as for compound which, is displayed with Formula (II) compound which, After acquiring compound (In Formula, R, R¹, R², A and Z description above and are synonymous.) which in compound (In Formula, Z description above and is synonymous.) which is displayed with Formula (VI), does aforementioned amidation reaction, is displayed with the Formula (VII), in acetic acid and ethanol or other solvent, with temperature of 100 °C extent, obtaining compound (In Formula, R, R¹, A and Z description above and are synonymous.) which is displayed with Formula (VIII) by from the ambient pressure doing contact hydrocracking under high pressure, from room temperature with the palladium-carbon and platinum oxide etc as catalyst, this Formula (IX)



(式中、ArおよびBは前記と同義であり、Xはハロゲンを表す) で表される化合物を反応させることによっても製造できる。

[0028]

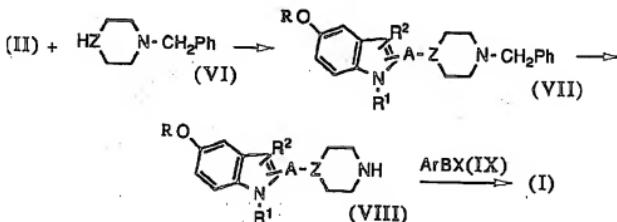


Compound which is displayed with (In Formula, Ar and B description above and are synonymous, X displays halogen.) can be produced by reacting.

[0028]

【化8】

[Chemical Formula 8]

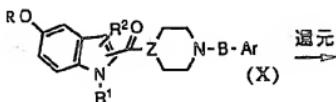


【0029】反応は不活性な溶媒中、好ましくはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基、あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を脱酸剤として存在させて、冷却下から100 °C 程度の温度で10分から24時間で進行する。|

【0030】また、式 (I) で表される化合物は、上記の方法により合成した式 (X) で表される化合物（式中、R、R¹、R²、Z、Ar および B は前記と同義である）を還元することによっても合成することができる。反応はテトラヒドロフラン、トルエン、エーテルなどの不活性な溶媒中、アラン、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、水素化ナトリウム-ビス-(2-メチキシトキシ)-アルミニウムなどを用いて、0°Cから用いた溶媒の還流温度で10分から10時間で進行する。

【0031】

【化9】



【0032】このようにして得られた式 (I) で表される化合物は再結晶、クロマトグラフィーなど、それ自体公知の方法により、反応混合物から分離・精製することができる。

【0033】式 (I) で表される化合物は常法により無機酸または有機酸と処理することにより、前記した薬理学的に許容される塩にすることができる。|

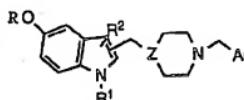
ISTA's Paterra(tm), Version 1.5 (There may be errors in the above translation. ISTA cannot be held liable for any detriment from its use. WWW: http://www.intlscience.com Tel:800-430-5727)

[0029] Reaction existing in inert solvent, with preferably triethylamine, pyridine or other organic base, or the sodium carbonate, sodium bicarbonate and potassium hydroxide or other inorganic base as deacidifying agent with 2 4 hours, from undercooling with temperature of 100 °C extent from 10 min advances.

[0030] In addition, by reducing compound (In Formula, R, R¹, R², Z, Ar and B description above and are synonymous.) which is displayed with the formula (X) which is synthesized with above-mentioned method it can synthesize compound which is displayed with Formula (I). With reflux temperature of solvent which is used from 0 °C in tetrahydrofuran, the toluene and ether or other inert solvent, making use of alane, lithium hydride aluminum, borane and sodium hydride - bis-(2-methoxy ethoxy)-aluminum etc, from 10 min it advances reactionwith 10 hours.

[0031]

[Chemical Formula 9]



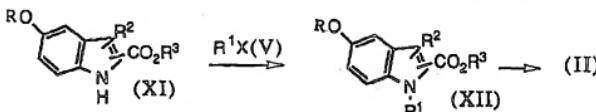
[0032] Compound which is displayed with Formula (I) which it acquires in this way separation and purification is possible from reaction mixture with, that itself known method such as recrystallization and chromatography.

[0033] Before it can designate compound which is displayed with Formula (I) as the pharmacologically acceptable salt which was inscribed with conventional method inorganic acid or organic

【0034】また、式 (II) で表される化合物は以下の方法によつても合成できる。

[0035]

[化10]



【0036】即ち、式(XI)で表される化合物（式中、R¹、R²は前記と同義であり、R³は炭素数1～5の低級アルキル（メチル、エチルなど）を表す）に、式(V)



(式中、R¹は前記と同義であり、Xはハロゲンを表す)で表される化合物を反応させることにより、式(XII)で表される化合物を得て、次いで重水素もしくはアルカリ性条件下で加水分解することにより、式(I)で表される化合物を得ることができる。式(XI)で表される化合物から式(XII)で表される化合物を得る場合の反応条件は、式(IV)で表される化合物から式(I)で表される化合物を得る場合と同じ条件である。

【0037】本発明の式(1)で表される化合物およびその塩は優れたPAF拮抗作用を示し、炎症性、アレルギー性疾患（気管支喘息、喘鳴など）、その他のPAPFに起因する疾患（例えば、血栓症、脳卒中、心筋梗塞、心臓疾患、血栓性脈管炎、腎炎、糖尿病性腎病、エンドトキシンショック、エンドトキシンにより生ずる血管内血凝固症候群、アナフィラキシーショック、出血性ショックなどの循環障害疾患、胃腸疾患などの消化器系疾患、肺炎、糖尿病移植時のPAPF産生量増加に伴う拒絶反応、腹膜手術時の偽瘻不全など）、PAPF拮抗剤が有効な疾患（高エンドセリシン症など）の予防、治療剤として有用である。

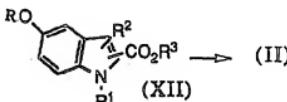
〔0038〕式(1)で表される化合物およびその酸性

acid by treating

[0034] In addition, with method below it can synthesize compound which is displayed with Formula (II).

[0035]

[Chemical Formula 10]



[0036] Namely, in compound (In Formula, R and R₂ described above and are synonymous, R₃ displays carbon number 1 to 5 lower alkyl (Such as methyl and ethyl).) which is displayed with Formula (XI), Formula (V)



Obtaining compound which is displayed compound which is displayed with (In Formula, R₁ description above and is synonymous, X displays halogen.) with Formula (XII) by reacting, it can acquire compound which is displayed with Formula (II) next by hydrolysis doing under acidity or the alkaline condition. reaction condition when you obtain compound which from compound being displayed with Formula (XI) is displayed with Formula (XII) is same conditions as case where compound which from compound which is displayed with Formula (IV) is displayed with Formula (I), is obtained.

[0037] Compound and its salt which are displayed with Formula (I) of this invention show PAF antagonist action which is superior, inflammatory and allergy disease (Such as bronchial asthma and psoriasis), the disorder which originates in other PAF (intravascular blood coagulation syndrome , anaphylaxis shock and bleeding characteristic shock or other circulatory disorder disorder which it occurs due to for example thrombosis , apoplectic stroke , myocardial infarct , angina pectoris , thrombophlebitis, the nephritis , diabetic nephropathy , endotoxin shock and endotoxin , accompany PAF produced amount increase at time of stomach ulcer or other digestive system disorder , pneumonia and organ transplant such as the organ failure at time of rejection reaction and organ surgery which), PAF antagonist it is useful prevention of effective disorder (Such as high endothelin symptom), as therapeutic agent.

[0038] Because as for compound and its acid addition salt which

加塩は、毒性が低いので、そのまま粉末剤として、または適当な剤形の医薬組成物として哺乳動物に対して経口的または非経口的に投与することができる。

[0039] 経口投与のための剤形としては、具体的には錠剤、丸剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などが挙げられる。かかる組成物は自体公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる担体もしくは賦形剤を含有するものである。たとえば錠剤の担体、賦形剤としては乳糖、澱粉、ショ糖、ステアリン酸マグネシウムなどが挙げられる。

[0040] 非経口投与のための剤形としては、例えば軟膏剤、注射剤、湿布剤、塗布剤、吸入剤、坐剤、経皮吸剤などが挙げられる。注射剤は自体公知の方法、たとえば、式（1）で表される化合物またはその塩を通常注射剤に用いられる無菌の水性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水溶液としては生理食塩水、ブドウ糖溶液が挙げられ、油性液としてはゴマ油、大豆油などが挙げられ、それぞれ溶解補助剤を併用してもよい。腸内投与に用いられる坐剤は自体公知の方法、たとえば式（1）で表される化合物またはその塩を通常の坐薬基剤に混合し、成型することによって調製される。

[0041] 式（1）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効投与量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度によっても異なるが、通常成人1日当たり0.1～1000mgを、好みしくは1～200mgを1回または数回に分けて投与することができる。

[0042] なお、上記各製剤は式（1）で表される化合物もしくはその塩との配合により好ましくない相互作用を生じない限り、他の治療のための有効成分を含有してもよい。たとえば、ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン拮抗剤、ホスフォリバーゼA₂阻害剤、インターロイキン1産生抑制剤、気管支拡張剤、トロンボキサン合成阻害剤、トロンボキサン拮抗剤、ヒスタミン遊離抑制剤、脳循環改善剤、脳保護剤、肝保護剤、抗血小板剤、セロトニン拮抗剤、アデノシン受容体拮抗剤、アドレナリンB受容体拮抗剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、免疫賦活剤などが挙げられる。

[0043] 下記に本発明化合物を用いた錠剤の組成例

ISTA's Paterra(tm), Version 1.5 (There may be errors in the above translation. ISTA cannot be held liable for any detriment from its use. WWW: http://www.intlscience.com Tel:800-430-5727)

are displayed with the formula (I), toxicity is low, as powder agent, or as pharmaceutical composition of suitable formulation that way it can prescribe to oral or parenteral via-vis the mammal.

[0039] As formulation for oral dosage, you can list tablets, pill, the powder, capsules, granule, syrup, emulsion and suspension agent etcconcretely. It is something which contains support or excipient where this composition is produced by itself known method, in formulation field usually, is used. You can list lactose, starch, sucrose and magnesium stearate etc the support for for example tablets, as excipient.

[0040] As formulation for parenteral administration, you can list for example ointment, injectable, the moisture-distributing agent, coating agent, inhalant, suppository and percutaneous inhalant etc. injectable it melts in aqueous or oily liquid of sterile whichusually can use compound or its salt which is displayed with itself known method and the for example Formula (I) for injectable it is manufactured suspension or byemulsifying. You can list physiological saline and fructose solution as aqueous solution of injectable, you can list sesame oil and soybean oil etc as oily liquid, are possible to jointly use solubilizer respectively. suppository which is used for dosage inside intestine mixes thecompound or its salt which is displayed with itself known method and for example Formula (I) to base for the conventional suppository, is manufactured by molding doing.

[0041] Compound which is displayed with Formula (I) or effective dose and number of administrations of pharmacologically acceptable salt differ, age of medication configuration and patient, with the property or severity of body weight and disease to be treated, but normal adult per day 0.1 to 1000 mg, dividing the preferably 1 to 200 mg into one time or several times, it can prescribe.

[0042] Furthermore, if above-mentioned each formulation does not cause the desirable interaction due to combination with compound or its salt which is displayed with Formula (I), it is possible to contain active ingredient for the other treatment. for example steroid, nonsteroidal antiinflammatory, lipoxygenase inhibitor, leucotriene antagonist and staple fiber # lipase A2 inhibitor, the interleukin 1 production inhibition agent, bronchodilator, thromboxane synthesis inhibition agent, thromboxane antagonist, histamine release inhibition agent, cerebral vasodilator, the brain preservative, liver preservative and anti-blood platelet agent, you can list serotonin antagonist, the adenosine receptor antagonist, adrenalin receptor antagonist, immunity regulator, immunosupresant and immunity activator etc.

[0043] Composition example of tablets which uses the compou

を示す。

製剤例 輪剤

常法により次の組成からなる輪剤を作成する。

実施例8の化合物	2 0mg
乳糖	8 0mg
トウモロコシ澱粉	3 0mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

[0044]

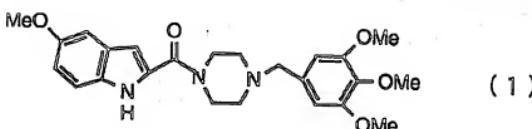
【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。本発明は何らこれらに限定されるものではない。

[0045] 実施例1

1-[(5-メトキシインドール)-2-イルカルボニル]-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジン(1)

[0046]

[化11]



【0047】5-メトキシインドール-2-カルボン酸2.6gにジメチルホルムアミド15mlを加え、カルボニルジミダゾール2.8gを2回に分けて加え、室温で1.7時間搅拌する。1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジン3.7gを2回に分けて加え、60°Cで1.7時間搅拌する。溶媒を留去し、メタノールを加え、結晶を濾過、乾燥し、4.5gの題記化合物を得る。

【0048】mp:176~177 °C

IR(KBr) cm⁻¹:3250,1591,1524,1460,1232,1125

¹H-nmr(DMSO-d₆) δ : 11.40(1H,s), 7.31(1H,AB,J=8.8),

nd of this invention for description below is shown.

Formulation Example tablets

Tablets which consists of following composition with conventional method is drawn up.

Compound	20 mg of Working Example 8
Lactose	80 mg
Corn starch	30 mg
Poly vinyl alcohol	2 mg
Magnesium stearate	1 mg
Tar dye	trace amount

[0044]

[Working Example(s)] Below, listing Working Example, you explain this invention concretely. this invention is not something which is limited in what these.

[0045] Working Example 1

1-{(5-methoxy indole)-2-yl - carbonyl}-4-(3,4,5-trimethoxy benzyl)-piperazine (1)

[0046]

[Chemical Formula 11]

[0047] Dividing carbonyl diimidazole 2.6g into twice in 5-methoxy-indole-2-carboxylic acid 2.1g including thedimethylformamide 15 ml, it adds, 1.7 time agitates with room temperature. Dividing 1-(3,4,5-trimethoxy benzyl)-piperazine 3.7g into twice, it adds, 1.7 time agitates with the 60 °C. It removes solvent, including methanol, it filters, dries the crystal, obtains title compound of 4.5g.

[0048] Mp: 176 to 177 °C

IR(KBr) cm⁻¹:3250,1591,1524,1460,1232,1125

¹H-nmr(DMSO-d₆) : 11.40(1H,s), 7.31 (1H,AB,J=8.8), 7.06(

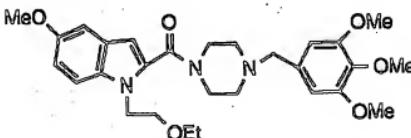
7.06 (1H, d, J=2.2), 6.83 (1H, ABd, J=8.8, 2, 4), 6.68 (1H, d, J=1.5), 6.64 (2H, s), 3.77 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.75 (4H, s), 3.65 (3H, s), 3.46 (2H, s), 2.46 (4H, s)

[0049] 実施例2

1- { (1-エトキシエチル-5-メトキシインドール) -2- イルーカルボニル } -4-(3,4,5-トリメトキシベンジル) -ビペラジン(2)

[0050]

[化12]



(2)

[0051] 実施例1の化合物2.8gにジメチルホルムアミド20mlを加え、異化エトキシエチル1.1mlを加える。60°Cで搅拌しながら実施例1の化合物が消失するまで35%水素化カリウムを加え、4時間搅拌する。溶媒を留去し、水、酢酸エチルを加え、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル : クロロホルム = 4:1 → 酢酸エチル → 酢酸エチル : メタノール = 9:1)で精製し、2.3gの題記化合物を油状物として得る。

[0052] IR(Neat) cm⁻¹: 2940, 1628, 1458, 1220, 11

25

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 7.33 (1H, AB, J=9.3), 7.03 (1H, AB, J=2.4), 6.94 (1H, ABd, J=9.3, 2, 4), 6.57 (2H, s), 6.49 (1H, s), 4.45 (2H, t, J=5.9), 3.87 (6H, s), 3.84 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.80 (4H, brs), 3.70 (2H, t, J=5.9), 3.48 (2H, s), 3.40 (2H, q, J=6.8), 2.50 (4H, brs), 1.09 (3H, t, J=6.8)

MS: 511 (M⁺)

[0053] 実施例3

1- { (1-エトキシエチル-5-メトキシインドール) -2- イルーカルボニル } -4-(3,4,5-トリメトキシベンジル) -ビペラジン・フマル酸塩(3)実施例2の化合物0.52gのエタノール溶液にフマル酸0.12gのエタノール溶液を加え、濃縮、乾燥し、アモルファスの題記化合物を得る。

[0054] IR(KBr) cm⁻¹: 3424, 2944, 2588, 1638, 1462, 1125, 648

1H,d,J=2.2), 6.83 (1H,ABd,J=8.8,2.4), 6.68 (1H,d,J=1.5), 6.64 (2H,s), 3.77 (6H,s), 3.75 (3H,s), 3.75 (4H,s), 3.65 (3H,s), 3.46 (2H,s), 4.6 (4H,s)

[0049] Working Example 2

1- { (1-ethoxyethyl-5-methoxy indole) -2- yl - carbonyl } -4-(3,4,5-trimethoxy benzyl) - piperazine (2)

[0050]

[Chemical Formula 12]

[0051] bromide ethoxyethyl 1.1 ml is added to compound 2.8 g of Working Example 1 including dimethylformamide 20 ml. While agitating with 60 °C, until compound of Working Example 1 disappears, 4 hours it agitates including 35% potassium hydride. It removes solvent, it extracts including water, ethyl acetate, the water wash, dries. It removes solvent, refines with silica gel column chromatography (ethyl acetate : chloroform = 4 : 1 to ethyl acetate to ethyl acetate : methanol = 9 : 1), it can with title compound off the 2.3g as oil.

[0052] IR (Neat) cm⁻¹: 2940, 1628, 1458, 1220, 1125

¹H-nmr (CDCl₃) : 7.33 (1H, AB, J=9.3), 7.03 (1H, AB, J=2.4), 6.94 (1H, ABd, J=9.3, 2, 4), 6.57 (2H, s), 6.49 (1H, s), 4.45 (2H, t, J=5.9), 3.87 (6H, s), 3.84 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.80 (4H, brs), 3.70 (2H, t, J=5.9), 3.48 (2H, s), 3.40 (2H, q, J=6.8), 2.50 (4H, brs), 1.09 (3H, t, J=6.8)

MS: 511 (M⁺)

[0053] Working Example 3

In ethanol solution of compound 0.52g of 1- { (1-ethoxyethyl-5-methoxy indole) -2- yl - carbonyl } -4-(3,4,5-trimethoxy benzyl) - piperazine * fumarate (3) Working Example 2 it concentrates, dries including ethanol solution of fumaric acid 0.12g, obtains the title compound of amorphous.

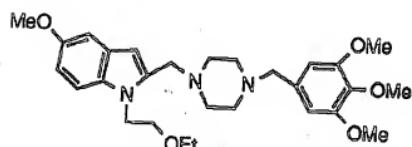
[0054] IR (KBr) cm⁻¹: 3424, 2944, 2588, 1638, 1462, 1125, 648

【0055】実施例4

1-[(1-エトキシエチル-5-メトキシインドール) -2- イルーメチル] -4-(3,4,5-トリメトキシベンジル) -ピペラジン(4)

【0056】

【化13】



[0055] Working Example 4

1-{ (1-ethoxyethyl-5- methoxy indole) -2- yl - methyl } -
4-(3,4,5- trimethoxy benzyl) -piperazine(4)

[0056]

[Chemical Formula 13]

(4)

【0057】水素化リチウムアルミニウム97mgにテトラヒドロフラン10mlを加え、氷水浴で冷却する。実施例2の化合物1.7gをテトラヒドロフラン15mlに溶かした溶液を12分間で滴下する。室温で2時間攪拌した後、水素化リチウムアルミニウム10mgを加え、2.5時間室温で攪拌する。酢酸エチル、塩化アンモニウム水溶液を加え、抽出出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、0.85gの題記化合物を得る。

【0058】IR(Neaf) cm⁻¹:2940,2810,1593,1485,1456,1127,1099

¹H-NMR(CDCl₃) : δ: 7.26-7.24(1H,m), 7.01(1H,d,J=2.4).
6.83(1H, dd, J=8.2, 2.4), 6.55(2H,s), 6.27(1H,s), 4.38
(2H,t, J=6.4), 3.85(6H,s), 3.83(6H,s), 3.72(2H,t, J=6.
4), 3.64(2H,s), 3.43(2H,s), 3.43(2H,q, J=6.8), 2.49(8H
m), 1.15(3H,t, J=6.8)

MS:497(M⁺)

【0059】実施例5

1-[(1-エトキシエチル-5-メトキシインドール) -2- イルーメチル] -4-(3,4,5-トリメトキシベンジル) -ピペラジン・2 フマル酸塩(5)実施例4の化合物0.29gをとりエタノール溶液とし、フマル酸0.14gのエタノール溶液を加え、濃縮し、イソブロパノールから再結晶し、0.35gの題記化合物を得る。

【0060】mp:177~178 °C

IR(KBr) cm⁻¹:3400,2944,1717,1688,1454,1431,1301,1

【0057】In lithium aluminum hydride 97 mg it cools with ice water bath including tetrahydrofuran 10 ml. solution which melted compound 1.7g of Working Example 2 in tetrahydrofuran 15 ml is dripped with 1 2 min. After 2 time agitating with room temperature, it agitates with 2. 5 hours room temperatureincluding lithium aluminum hydride 10 mg. Including ethyl acetate and ammonium chloride aqueous solution, it extracts, water wash, dries. It removes solvent, refines with silica gel column chromatography (ethyl acetate), obtains title compound of the 0.85 g.

【0058】IR (Neaf) cm⁻¹ :2940,2810,1593,1485,1456,1127,1099

¹H-nmr (CDCl₃) : 7.26-7.24(1H,m), 7.01(1H,d,J=2.4), 6.83(1H,dd,J=8.2,2.4), 6.55(2H,s), 6.27(1H,s), 4.38(2H,t,J=6.4), 3.85(6H,s), 3.83(6H,s), 3.72(2H,t,J=6.4), 3.64(2H,s), 3.43(2H,q,J=6.8), 2.49(8H,m), 1.15(3H,t,J=6.8)

MS : 497(M⁺)

[0059] Working Example 5

You take compound 0.29g of 1-{ (1-ethoxyethyl-5- methoxy indole) -2- yl - methyl } -4-(3,4,5- trimethoxy benzyl) -piperazine * 2 fumarate (5) Working Example 4 and make theethanol solution, you concentrate including ethanol solution of fumaric acid 0.1 4g, recrystallization dofrom isopropanol, obtain title compound of 0.35g .

【0060】Mp: 177 to 178 °C

IR (KBr) cm⁻¹:3400,2944,1717,1688,1454,1431,1301,112

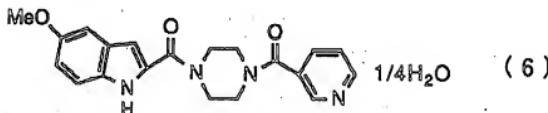
129,646

【0061】実施例 6

1- { (5-メトキシンドール) -2- イルーカルボニル-4- [(3-ピリジル)-カルボニル] -ビペラジン・1/4 H₂O
(6)

【0062】

【化14】



【0063】1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ビペラジンの代わりに1-[(3-ピリジル)-カルボニル]-ビペラジンを用いる以外は実施例1と同様にして化合物(6)を得る。

【0064】mp:233~233.5 °C

元素分析 : C₂₀H₂₀N₄O₃ · 1/4 H₂Oとして

計算値 : C, 65.12; H, 5.60; N, 15.19

実測値 : C, 65.19; H, 5.57; N, 15.09

IR(KBr) cm⁻¹: 3334, 1626, 1531, 1433, 1238, 1220

¹H-nmr (DMSO-d₆) δ : 11.47 (1H, s), 8.68 (2H, m), 7.90 (1H, dt, J=7.8, 2.0), 7.51 (1H, dd, J=7.8, 4.9), 7.32 (1H, d, J=8.8), 7.06 (1H, d, J=2.0), 6.85 (1H, dd, J=8.8, 2.4), 6.75 (1H, s), 3.86-3.71 (6H, m), 3.75 (3H, s), 3.38 (2H, brs)

MS:364(M⁺)

【0065】実施例 7

1- { (5-メトキシンドール) -2- イルーカルボニル } -4- [(3-ピリジル)-メチル] -ビペラジン(7)

【0066】

9,646

[0061] Working Example 6

1- { (5-methoxy indole) -2- yl - carbonyl- 4- ((3- pyridyl)- carbonyl) - piperazine * 1/4 H₂O (6)

[0062]

[Chemical Formula 14]

[0063] Other than using 1-((3-pyridyl)-carbonyl)-piperazine in place of 1-(3,4,5-trimethoxy benzyl)-piperazine, compound (6) is obtained with as similar to Working Example 1.

[0064] Mp: 233 to 233.5 °C

Elemental analysis : C₂₀H₂₀N₄O₃ * 1/4 H₂O doing

Calculated value : C, 65.12; H, 5.60; N, 15.19

Actual measured value : C, 65.19; H, 5.57; N, 15.09

IR (KBr) cm⁻¹: 3334, 1626, 1531, 1433, 1238, 1220

¹H-nmr (DMSO-d₆) : 11.47 (1H, s), 8.68 (2H, m), 7.90 (1H, dt, J=7.8, 2.0), 7.51 (1H, dd, J=7.8, 4.9), 7.32 (1H, d, J=8.8), 6.85 (1H, dd, J=8.8, 2.4), 6.75 (1H, s), 3.86-3.71 (6H, m), 3.75 (3H, s), 3.38 (2H, brs)

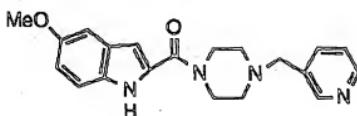
MS : 364(M⁺)

[0065] Working Example 7

1- { (5-methoxy indole) -2- yl - carbonyl } -4- ((3- pyridyl)- methyl) - piperazine (7)

[0066]

【化15】



【0067】1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジンの代わりに-[(3-ピリジル)-メチル]-ピペラジンを用いる以外は実施例1と同様にして化合物(7)を得る。

【0068】IR(KBr) cm⁻¹:1599, 1526, 1433, 1228, 804, 758, 714

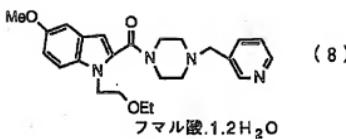
¹H-NMR(CDCl₃) δ:9.32(1H,brs), 8.57-8.50(2H,m), 7.70(1H,dt, J=7.9,2.0), 7.35-7.21(2H,m), 7.03(1H,m), 6.94(1H,dd,J=8.8,2.4), 6.68(1H,t,J=1.5), 3.94(4H,t,J=5.1), 3.84(3H,s), 3.57(2H,s), 2.54(4H,t,J=5.1)

【0069】実施例8

1-[1-エトキシエチル-(5-メトキシインドール)-2-イルカルボニル]-4-(3-ピリジル)-メチル)-ピペラジン・フマル酸・1.2 H₂O塩(8)

【0070】

【化16】



【0071】化合物(1)の代わりに化合物(7)を用いる以外は実施例2と同様にして化合物(8)を得る。

【0072】mp:146.5~147.5 °C

元素分析 : C₂₄H₃₀N₄O₃ • C₄H₄O₄ • 1.2 H₂O
Oとして

計算値 : C, 60.03; H, 6.55; N, 10.00

実測値 : C, 60.06; H, 6.15; N, 9.52

[Chemical Formula 15]

(7)

[0067] Other than using 1-(3-pyridylmethyl)-piperazine in place of 1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-piperazine, compound (7) is obtained with as similar to Working Example 1.

[0068] IR(KBr) cm⁻¹:1599, 1526, 1433, 1228, 804, 758, 714

¹H-NMR(CDCl₃) δ:9.32(1H,brs), 8.57-8.50(2H,m), 7.70(1H,dt, J=7.9,2.0), 7.35-7.21(2H,m), 7.03(1H,m), 6.94(1H,dd,J=8.8,2.4), 6.68(1H,t,J=1.5), 3.94(4H,t,J=5.1), 3.84(3H,s), 3.57(2H,s), 2.54(4H,t,J=5.1)

[0069] Working Example 8

1-[1-ethoxyethyl-(5-methoxyindole)-2-yl-carbonyl]-4-(3-pyridylmethyl)-piperazine * fumaric acid * 1.2 H₂O salt (8)

[0070]

[Chemical Formula 16]

[0071] Other than using compound (7) in place of compound (1), compound (8) is obtained with as similar to Working Example 2.

[0072] Mp: 146.5 to 147.5 °C

Elemental analysis : C₂₄H₃₀N₄O₃ * C₄H₄O₄ * 1.2 H₂O d.oing

Calculated value : C, 60.03; H, 6.55; N, 10.00

Actual measured value : C, 60.06; H, 6.15; N, 9.52

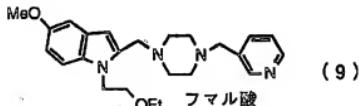
IR (KBr) cm⁻¹: 2934, 1638, 1222, 984, 804, 648

【0073】実施例9

1-[1-エトキシエチル-(5-メトキシインドール)-2-イル-メチル]-4-(3-ピリジル)-メチル-ピペラジン-フマル酸塩(9)

【0074】

【化17】



【0075】水素化リチウムアルミニウム0.12gにテトラヒドロフラン5mlを加え、塩化アルミニウム0.16gを加え、10分間室温で搅拌する。1-[1-エトキシエチル-(5-メトキシインドール)-2-イル-カルボニル]-4-(3-ピリジル)-メチル-ピペラジン0.37gとテトラヒドロフラン3mlの溶液を室温で5分間で加えた後、1.2時間加热還流する。氷水浴につけ、塩化アンモニウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=20:1~100:9)で精製し、0.13gの油状物を得る。これをエタノールに溶解し、フマル酸69mgのエタノール溶液を加え、濃縮し、イソプロパノールから再結晶し、0.13gの題記化合物を得る。|

【0076】mp:184~185 °C

元素分析: C₂₄H₃₂N₄O₂ • C₄H₄O₄ として

計算値: C, 64.11; H, 6.92; N, 10.68

実測値: C, 63.95; H, 6.85; N, 10.69

IR (KBr) cm⁻¹: 3400, 1678, 1485, 1210, 1114, 984, 803, 648

【0077】実施例10

1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチル-インドール-3-カルボン酸エチル(10)5-メトキシ-2-メチル-インドール-3-カルボン酸エチル3.0gにジメチルホルムアミド20mlを加え、臭化エトキシエチル2.2mlを加え、60°Cで、35%水素化カリウムを発泡物質が消失するまで加え、2.3時間搅拌する。溶媒を留去し、水、酢酸エチルを

IR (KBr) cm⁻¹: 2934, 1638, 1222, 984, 804, 648

[0073] Working Example 9

1-{1-ethoxyethyl-(5-methoxy indole)-2-yl - methyl}-4-(3-pyridyl)-methyl-piperazine * fumarate (9)

[0074]

[Chemical Formula 17]

[0075] To lithium aluminum hydride 0.12 g it agitates with 10 min room temperature including tetrahydrofuran 5 ml , including the aluminum chloride 0.16 g . 1-{1-ethoxyethyl-(5-methoxy indole)-2-yl - carbonyl}-4-(3-pyridyl)-methyl-piperazine 0.37g and solution of tetrahydrofuran 3 ml are done after with room temperature adding with 4 min. 1. 2 time heating and refluxing. You attach to ice water bath, after making alkalinity including ammonium chloride aqueous solution and sodium carbonate aqueous solution, you extract with ethyl acetate, water wash , dry. It refines with silica gel column chromatography (ethyl acetate : methanol = 20:1 to 100:9), obtains oil of 0.13 g . It melts this in ethanol, it concentrates including ethanol solution of the fumaric acid 69 mg, recrystallization does from isopropanol, obtains title compound of 0.13 g .

[0076] Mp: 184 to 185 °C

Elemental analysis : C₂₄H₃₂N₄O₂ • C₄H₄O₄ doing

Calculated value : C,64.11; H,6.92;N,10.68

Actual measured value : C,63.95; H,6.85;N,10.69

IR (KBr) cm⁻¹: 3400, 1678, 1485, 1210, 1114, 984, 803, 648

[0077] Working Example 10

To 1-ethoxyethyl-5-methoxy-2-methyl-indole-3-carboxylic acid ethyl (10)5-methoxy-2-methyl-indole-3-carboxylic acid ethyl 3.0g with 60 °C, until starting substance disappears, it adds 35% potassium hydride including dimethylformamide 20 ml, including the bromide ethoxyethyl 2.2 ml , 2.3 hours agitates. It removes solvent, it extracts

加え、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン
=1:2）で精製し、3.2gの題記化合物を得る。

【0078】IR(KBr) cm⁻¹:2978,1688,1487,1203,1176
,1116

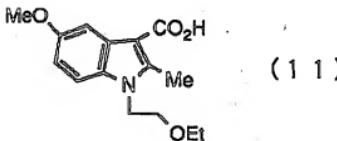
¹H-NMR(CDCl₃) δ:7.67(1H,d,J=2.4),7.20(1H,AB,J=8.
8),6.85(1H,Abd,J=8.8,2.4),4.39(2H,q,J=7.0),4.27(2
H,t,J=5.9),3.88(3H,s),3.68(2H,t,J=5.9),3.38(2H,q,
J=7.0),2.77(3H,s),1.53(3H,t,J=7.0),1.11(3H,t,J=7.
0)

【0079】実施例11

1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチルインドール
-3-カルボン酸(11)

【0080】

【化18】



【0081】実施例10の化合物3.2gに2N水酸化ナトリウム水溶液25ml、水酸化カリウム1g、メタノール20mlを加え、8.3時間加熱還流する。濃塩酸を加え、クロロハルムで抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、ヘキサンを加え、結晶を濾過、乾燥し、2.7gの題記化合物を得る。

【0082】IR(KBr) cm⁻¹:2972,1655,1531,1485,1209

¹H-NMR(CDCl₃) δ:7.78(1H,d,J=2.2),7.23(1H,AB,J=8.
8),6.88(1H,Abd,J=8.8,2.4),4.31(2H,t,J=5.9),3.94(3
H,s),3.72(2H,t,J=5.9),3.42(2H,q,J=7.0),2.84(3H,s)
.1.13(3H,t,J=7.0)

【0083】実施例12

1-[(1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチルインド
ール)-3-イルーカルボニル] -4-(3,4,5- trimetoxiキシ
ベンジル) -ピペラジン(12)

including water , ethyl acetate, the water wash , dries. It removes solvent, refines with silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane =1:2), obtains title compound of the 3.2g.

[0078] IR (KBr) cm⁻¹:2978,1688,1487,1203,1176,1116

¹H-nmr (CDCl₃) :7.67(1H,d,J=2.4),7.20(1H,AB,J=8.8),6.85
(1H,Abd,J=8.8,2.4),4.39(2H,q,J=7.0),4.27(2H,t,J=5.9),3.88(3H,
s),3.68(2H,t,J=5.9),3.38(2H,q,J=7.0),2.77(3H,s),1.53(3H,t,J=7.
0),1.11(3H,t,J=7.0)

【0079】Working Example 11

1-ethoxyethyl-5- methoxy-2- methyl - indole- 3- carboxylic acid (11)

[0080]

[Chemical Formula 18]

[0081] 8. 3 hours heating and refluxing it makes compound 3.2 g of Working Example 10 including 2N sodium hydroxide water solution 25 ml , potassium hydroxide 1g and the methanol 20 ml. Including concentrated hydrochloric acid, it extracts with chloroform, water wash , dries. It removes solvent, including hexane, it filters, dries the crystal, obtains title compound of 2. 7g.

[0082] IR (KBr) cm⁻¹:2972,1655,1531,1485,1209

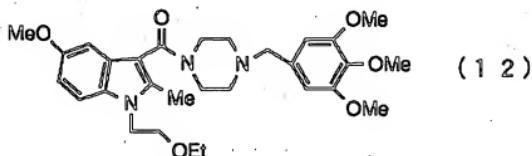
¹H-nmr (CDCl₃) :7.78(1H,d,J=2.2),7.23(1H,AB,J=8.8),6.88
(1H,Abd,J=8.8,2.4),4.31(2H,t,J=5.9),3.94(3H,s),3.72(2H,t,J=5.9),3.42(2H,q,J=7.0),2.84(3H,s),1.13(3H,t,J=7.0)

[0083] Working Example 12

1-[(1- ethoxyethyl-5- methoxy-2- methyl - indole) - 3-
yl - carbonyl] -4-(3,4,5- trimethoxy benzyl) -piperazine
(12)

【0084】

【化19】



【0085】実施例11の化合物0.36gにベンゼン5ml、塩化チオニル0.2mlを加え、3時間加熱還流する。溶媒を留去し、トルエン5mlを加え、氷水浴につける。1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ビペラジン0.42gとピリジン0.4ml、トルエン5mlの溶液を8分間で滴下し、室温で3.5時間搅拌する。溶媒を留去し、酢酸エチル、水酸化ナトリウム水溶液を加え、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、0.53gの題記化合物を得る。

【0086】IR(Neat) cm⁻¹:2940, 1622, 1425, 1125

¹H-nmr(CDCl₃) δ: 7.19(1H, AB, J=8, 8), 6.99(1H, AB, J=2, 4), 6.82(1H, Abd, J=8, 8, 2, 4), 6.56(2H, s), 4.22(2H, t, J=5, 9), 3.86(6H, s), 3.84(3H, s), 3.83(3H, s), 3.70(4H, br s), 3.66(2H, t, J=5, 9), 3.47(2H, s), 3.39(2H, q, J=6, 8), 2.50(3H, s), 2.48(4H, brs), 1.11(3H, t, J=6, 8)

MS:525(M⁺)

【0087】実施例13

1-[{(1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチルインドール)-3-イルカルボニル}-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ビペラジン・フマル酸塩(13)実施例12の化合物0.52gのエタノール溶液にフマル酸0.12gのエタノール溶液を加え、濃縮、乾燥し、題記化合物をアモルファスとして得る。|

【0088】IR(KBr) cm⁻¹:1702, 1597, 1427, 1249, 1127

【0089】実施例14

1-[{(1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチルインドール)-3-イルカルボニル}-4-(3-ピリジル)-メチル]-ビペラジン(14)

[0084]

[Chemical Formula 19]

[0085] 3 hours heating and refluxing it makes compound 0.36g of Working Example 11 including benzene 5 ml , thionyl chloride 0.2 ml . It removes solvent, it attaches to ice water bath including toluene 5 ml . It drips solution of 1-(3,4,5-trimethoxy benzyl) -piperazine 0.42g and pyridine 0.4 ml , toluene 5 ml with 8 minute, the3. 5 hours agitates with room temperature. It removes solvent, it extracts including ethyl acetate and sodium hydroxide water solution, the water wash , dries. It removes solvent, refines with silica gel column chromatography (ethyl acetate : methanol =10:1) , obtains title compound of the0.53g .

[0086] IR (Neat) cm⁻¹:2940,1622,1425,1125

¹H-nmr (CDCl₃) :7.19(1H,AB,J=8.8),6.99(1H,AB,J=2.4),6.82(1H,Abd,J=8.8,2.4),6.56(2H,s),4.22(2H,t,J=5.9),3.84(3H,s),3.83(3H,s),3.70(4H,brs),3.66(2H,t,J=5.9),3.47(2H,s),3.39(2H,q,J=6.8),2.50(3H,s),2.48(4H,brs),1.11(3H,t,J=6.8)

MS : 525(M⁺)

[0087] Working Example 13

In ethanol solution of compound 0.52g of 1- { (1- ethoxyethyl 1-5- methoxy-2- methyl - indole) - 3- yl - carbonyl } - 4- (3,4,5- trimethoxy benzyl) -piperazine * fumarate (13) Working Example 12 it concentrates, dries including ethanol solution of fumaric acid 0.1 2g , it can with the title compound as amorphous.

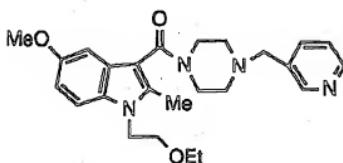
[0088] IR (KBr) cm⁻¹:1702,1597,1427,1249,1127

[0089] Working Example 14

1- { (1- ethoxyethyl-5- methoxy-2- methyl - indole) - 3- yl - carbonyl } - 4- ((3-pyridyl) - methyl) - piperazine (14)

【0090】

【化20】



【0091】1-(3,4,5-トリメトキシベンジル) -ビペラジンの代わりに1-(3-ピリジル)-メチル)-ビペラジンを用いる以外は実施例12と同様にして化合物(14)を得る。

【0092】IR(Neat) cm⁻¹:2872,1618,1425,1209,1118,752,716

¹H-nmr(CDCl₃) δ:8.55(1H,s), 8.51(1H,d,J=3.7), 7.68(1H,d,J=7.9), 7.27(1H,t,J=6.4), 7.19(1H,d,J=8.5), 6.97(1H,d,J=2.4), 6.82(1H,dd,J=8.5,2.4), 4.22(2H,t,J=6.1), 3.84(3H,s), 3.68(4H,brs), 3.66(2H,t,J=6.1), 3.55(2H,t,J=6.1), 3.55(2H,s), 3.39(2H,q,J=7.3), 2.50(3H,s), 2.49(4H,brs), 1.11(3H,t,J=7.3)

MS:436(M⁺)

【0093】実施例15

1-[(1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチルインドール)-3-イル-カルボニル] - 4-(3-ピリジル)-メチル) - ビペラジン・フマル酸塩(15)(12)の代わりに(4)を用いる以外は実施例13と同様にして(15)を得る。

【0094】IR(KBr) cm⁻¹:1678,1620,1427,1210,804,648

【0095】実施例16

N-(1-ベンジル-4-ビペリジル) - (1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチルインドール)-3-カルボキサミド(16)

【0096】

[0090]

[Chemical Formula 20]

(14)

[0091] Other than using 1-(3,4,5-trimethoxy benzyl)-piperazine, compound (14) is obtained with as similar to Working Example 12.

[0092] IR (Neat) cm⁻¹:2872,1618,1425,1209,1118,752,716

¹H-nmr (CDCl₃) δ:8.55(1H,s), 8.51(1H,d,J=3.7), 7.68(1H,d,J=7.9), 7.27(1H,t,J=6.4), 7.19(1H,d,J=8.5), 6.97(1H,d,J=2.4), 6.82(1H,dd,J=8.5,2.4), 4.22(2H,t,J=6.1), 3.84(3H,s), 3.68(4H,brs), 3.66(2H,t,J=6.1), 3.55(2H,s), 3.39(2H,q,J=7.3), 2.50(3H,s), 2.49(4H,brs), 1.11(3H,t,J=7.3)

MS : 436(M⁺)

[0093] Working Example 15

Other than using (14) in place of 1- { (1- ethoxyethyl-5- methoxy-2- methyl- indole) - 3- yl - carbonyl } - 4-(3-pyridyl)-methyl } - piperazine * fumarate (15)(12), (15) is obtained with as similar to Working Example 13.

[0094] IR (KBr) cm⁻¹:1678,1620,1427,1210,804,648

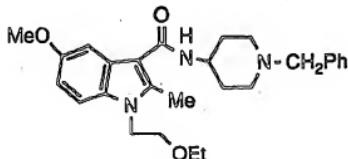
[0095] Working Example 16

N-(1-benzyl-4-bipyrindyl)- (1-ethoxyethyl-5-methoxy-2-methyl-indole)-3-carboxamide (16)

[0096]

[化21]

[Chemical Formula 21]



(16)

[0097] 1-(3,4,5- トリメトキシベンジル)-ビペラジンの代わりに1-ベンジル-4- アミノ- ビペリジンを用いる以外は実施例12と同様にして(16)を得る。

[0098] IR (KBr) cm⁻¹:3302,1620,1522,1485

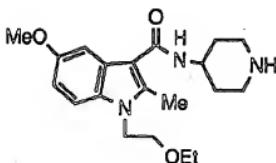
¹H-nmr (CDCl₃) δ: 7.38-7.28(5H,m), 7.20(2H,AB,J=2.9), 6.84(1H,Abd,J=9.0,2.2), 5.74(1H,d,J=8.8), 4.24(2H,t,J=5.9), 4.06(1H,m), 3.86(2H,s), 3.66(2H,t,J=5.9), 3.53(2H,s), 3.39(2H,q,J=7.0), 2.93-2.80(2H,m), 2.69(3H,s), 2.38-2.04(4H,m), 1.81-1.55(2H,m)

[0099] 実施例 1 7

N-(4-ビペリジル)- (1-エトキシエチル-5- メトキシ-2- メチルインドール)-3- カルボキサミド (17)

[0100]

[化22]



(17)

[0101] 実施例16の化合物 0.30g に酢酸1ml, 酸化白金90mgを加え、70°Cで15.7時間搅拌する。酢酸エチルを加え、沈殿を滤過し、水酸化ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性にし、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-1%トリエチルアミン) で精製し、題記化合物を0.20g 得る。

[0102] IR (KBr) cm⁻¹:3276,2934,2866,1613,1485,1209,774

[0097] Other than using 1- benzyl- 4- amino- piperidine in place of 1- (3,4,5- trimethoxy benzyl)- piperazine, (16) is obtained with as similar to Working Example 12.

[0098] IR (KBr) cm⁻¹:3302,1620,1522,1485

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 7.38-7.28(5H,m), 7.20(2H,AB,J=2.9), 6.84(1H,ABd,J=9.0,2.2), 5.74(1H,d,J=8.8), 4.24(2H,t,J=5.9), 4.06(1H,m), 3.86(3H,s), 3.66(2H,t,J=5.9), 3.53(2H,s), 3.39(2H,q,J=7.0), 2.93-2.80(2H,m), 2.69(3H,s), 2.38-2.04(4H,m), 1.81-1.55(2H,m)

[0099] Working Example 17

N-(4- bipyridyl)- (1- ethoxyethyl-5- methoxy-2- methyl-indole)-3- carboxamide (17)

[0100]

[Chemical Formula 22]

[0101] To compound 0.30g of Working Example 16 15. 7 hours it agitates with 70 °C including acetic acid 1 ml , platinum oxide 90 mg. Including ethyl acetate, it filters precipitation, it makes the alkalinity including sodium hydroxide water solution, extracts, water wash , dries. It removes solvent, refines with silica gel column chromatography (methanol - 1% triethylamine) , 0.20g obtains title compound.

[0102] IR (KBr) cm⁻¹:3276,2934,2866,1613,1485,1209,774

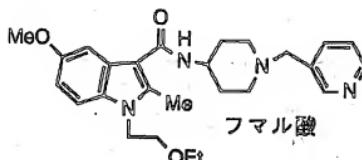
¹H-nmr (CDCl₃) δ : 7.24 (1H, AB, J=8, 6), 7.21 (1H, d, J=2, 6), 6.84 (1H, Abd, J=9, 0, 2, 2), 5.75 (1H, d, J=8, 1), 4.24 (2H, t, J=5, 9), 4.08 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.66 (2H, t, J=5, 9) , 3.40 (2H, q, J=7, 0), 3.12 (2H, Abt, J=9, 6, 3, 9), 2.92-2.66 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.21-2.03 (2H, m), 1.66-1.35 (2H, m) , 1.12 (3H, t, J=7, 0) |

[0103] 実例 1 8

N-[1-(3- ピリジル)- メチル]- 4- (ピペリジル)- (1- エトキシエチル)-5- メトキシ-2- メチル-インドール-3- カルボキサミド・ フマル酸塩 (18)

[0104]

[化 23]



[0105] 実例17の化合物0.19gと3-ビコリルクロロイド・塩酸塩0.11g, 反応カリウム0.23gにジメチルホルムアミド5mlを加え、70°Cで5.6時間搅拌する。溶液を留去し、酢酸エチル、水を加え、抽出し、水洗、乾燥する。溶液を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=7:1-5:1)で精製し、題記化合物を0.20g 得る。このうち0.19gをエタノールに溶解し、フマル酸48mgのエタノール溶液を加え、濃縮し、イソプロパノールから再結晶し、0.18gの題記化合物を淡黄色結晶として得る。

[0106] mp:160.5~161.5 °C

元素分析 : C₂₆H₃₄N₄O₃ · C₄H₄O₄ として

計算値 : C, 63.59; H, 6.76; N, 9.89

実測値 : C, 63.41; H, 6.66; N, 9.91

IR (KBr) cm⁻¹: 2936, 2638, 1681, 1620, 1485, 1209, 984, 804, 648

[0107] 実例 1 9

次ぎに式 (I) で表される化合物の PAF拮抗作用について説明する。

¹H-nmr (CDCl₃) : 7.24 (1H, AB, J=8.6), 7.21 (1H, d, J=2.6), 6.84 (1H, ABd, J=9.0, 2.2), 5.75 (1H, d, J=8.1), 4.24 (2H, t, J=5.9), 4.08 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.66 (2H, t, J=5.9) , 3.40 (2H, q, J=7.0), 3.12 (2H, Abt, J=9.6, 3.9), 2.92-2.66 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.21-2.03 (2H, m), 1.66-1.35 (2H, m) , 1.12 (3H, t, J=7.0) |

[0103] Working Example 18

N- {1- (3- pyridyl)- methyl }- 4- bipyridyl)- (1- ethoxyethyl- l-5- methoxy-2- methyl - indole)- 3- carboxamide * fumarate (18)

[0104]

[Chemical Formula 23]

(1 8)

[0105] To compound 0.1 9g and 3-picolyl chloride * acetate 0 .1 1g, potassium carbonate 0.23g of Working Example 17 5.6 hours it agitates with the 70 °C including dimethylformamide 5 ml . It removes solvent, it extracts including ethyl acetate and water, the water wash , dries. It removes solvent, refines with silica gel column chromatography (ethyl acetate : methanol =7: 1 to 5.5:1) , 0.20g obtains the title compound. It melts 0.1 9g among these in ethanol, it concentrates including the ethanol solution of fumaric acid 48 mg, recrystallization does from isopropanol, it can with the title compound of 0.1 8g as pale yellow crystal.

[0106] Mp: 160.5 to 161.5 °C

Elemental analysis : C₂₆H₃₄N₄O₃ * C₄H₄O₄ doing

Calculated value : C, 63.59; H, 6.76; N, 9.89

Actual measured value : C, 63.41; H, 6.66; N, 9.91

IR (KBr) cm⁻¹: 2936, 2638, 1681, 1620, 1485, 1209, 984, 804, 648

[0107] Working Example 19

You explain concerning PAF antagonist action of compound which is displayed nextwith Formula (I).

【0108】1. in vitro 血小板凝集阻害試験

物質の血小板活性化因子（PAF）拮抗作用を測定するために、in vitro におけるウサギ血小板のPAF誘発凝集を用いる。血小板に富む血しょう（PRP）を得るために、ウサギ耳介静脈から、1.0%のクエン酸ナトリウム溶液を含むプラスチック遮沈管に静脈血を採血する。血液に対するクエン酸ナトリウム溶液の割合は1:10である。得られたクエン酸塩加血液を室温下に70×g(625 rpm)で20分間遠心分離し、上層のPRPを別のプラスチックチューブに採取する。残った下層はさらに1500×g(2800 rpm)で10分間遠心分離し、上層の血小板に乏しい血しょう（PPP）を採取する。血小板凝集はニコライオサイエンス社製のアグリコメーターを用いて測定する。測定用キュベットにPRPを分注し、直ちにアスピリン、クレアチニンホスフェートおよびクレアチニンホスホキナーゼをそれぞれ最終濃度が0.1 mM, 7mM および45 U/mlとなるように添加する。続いて試験薬物溶液を添加して37°Cで2分間振拌した後、PAF（最終濃度10ng/ml）を加えて血小板凝集を誘発する。血小板凝集率はPPPの透過度を最大凝集（100%凝集）として、各凝集曲線の極大値より算出する。生理食塩水を添加した場合の凝集率をコントロールとして、各被験化合物を添加した場合の凝集率をコントロールに対する阻害率として算出し、図より内挿してIC₅₀値を求めた。

【0109】結果を表1に示す。

【0110】

[0108] 1. in vitro platelet aggregation inhibition test

In order to measure blood platelet activated factor (PAF) antagonist action of substance, PAFinducement cohesion of rabbit blood platelet in vitro is used. In order to obtain blood plasma (PRP) which is rich to blood platelet,from rabbit external ear vein, venous blood blood drawing is done in plastic centrifuge tube which includes sodium citrate solution of 1.0%. Ratio of sodium citrate solution for blood is 1:10. under room temperature 2 0 min centrifugal separation it does citrate adding bloodwhich is acquired with 70 X g(625 rpm), PRP of top layer recovers inanother plastic tube. Furthermore 10 min centrifugal separation it does bottom layer which remains with 1500 X g(2800 rpm),the blood plasma (PPP) which is lacking in blood platelet of top layer itrecovers. It measures platelet aggregation making use of aggregometer of Niko Bioscience Inc. (DB 69-069-5242) supplied. PRP aliquot is done in measurement cuvette, at once aspirin , creatine phosphateand creatine phospho kinase are added in order for respective final concentration to become the 0.1 mM, 7 mM and 45 U/ml. Consequently adding test chemical thing solution, it induces platelet aggregation the2 min after agitating, including PAF(final concentration 10 ng/ml) with 37 °C. platelet aggregation ratio calculates from maximum value of each cohesion curve maximumcohesion (100% cohesion) as transmittance of PPP. It calculated agglomeration ratio when each compound being tested is added with agglomeration ratio whenthe physiological saline is added as control, interpolated from figure and soughtthe IC₅₀ value as inhibition ratio for control.

[0109] Result is shown in Table 1.

[0110]

[Table 1]

[Table 1]

表 1

PAF誘発血小板凝集抑制

化合物番号	IC_{50} ($\mu g/ml$)
3	0.045
5	5.8
6	0.44
8	0.08
9	0.3
13	0.68
15	0.085
18	0.3

[0111] 上記の試験結果から明らかなように式(1)で表される化合物もしくはその塩は、優れたPAF拮抗作用を有している。

[0112] 2. [3H] - PAF を用いる結合試験 (PAF受容体結合試験)

Hwang らの方法 (Biochemistry; 22:4756, (1983))に従つて、ウサギ血小板の細胞膜画分を調製した。0.25%ウシ血清アルブミンを含んだ0mMトリス緩衝液にこの膜画分(50mg)を懸濁し、そこにトリチウム標識したPAF ([3H] - PAF; 0.4 nM) および試験化合物を加えた。25°Cで60分間保温後、ガラス繊維滤紙で滤過した。この滤紙は冷トリス緩衝液で3回洗浄した後、バイアル瓶に移してシンチレーターを加え、放射能量を液体シンチレーションカウンターで測定した。試験化合物の阻害率(結合能)は次式に従つて計算し、 IC_{50} 値は図より内挿して求めた。

[0113]

[数1]

$$\text{阻害率 (\%)} = \left\{ 1 - \left[\frac{\text{(化合物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量})}{(\text{全結合量} - \text{非特異的結合量})} \right] \right\} \times 100$$

[0111] As been clear from above-mentioned test result, compound or its salt which is displayed with Formula (I) has had PAF antagonist action which is superior.

[0112] Binding study which uses 2.[3H] - PAF (PAF receptor binding test)

Following to method (Biochemistry (0006-2960, BICHAW); 2:4756,(1983)) of Hwang and others, it manufactured thecytoplasmic membrane fraction of rabbit blood platelet. This membrane fraction (50 mg) suspension was done in 10 mM tris buffer which includes the 0.25% bovine blood serum albumin, PAF ([3H] - PAF; 0.4 nM) and test compound which tritium-labeled are done were added there. With 25 °C after 60 min temperature-holding, it filtered with glass fiber filter paper. This filter paper 3 time after washing with cold tris buffer, moving to the vial bottle, measured radioition amount with liquid scintillation counter including scintillator. Following to next formula, it calculated inhibition ratio (binding ability) of test compound, interpolating from figure, it sought IC_{50} value.

[0113]

[Mathematical Formula 1]

【0114】なお、全結合量とは、試験化合物非存在下での $[^{3}\text{H}] - \text{PAF}$ 結合放射能量であり、非特異的結合量とは $1\ \mu\text{M}$ のPAF存在下での $[^{3}\text{H}] - \text{PAF}$ 結合放射能量である。結果を表2に示す。対照薬としてはPAF拮抗薬として開示されているWEB2086(特開昭65-176591号)を用いた。

[0115]

[表2]

表2

受容体結合阻害

化合物番号	$\text{IC}_{50} (\mu\text{g/ml})$
3	0. 14
6	2. 3
8	0. 1
9	2. 0
13	0. 29
15	0. 11
18	6. 3
WEB2086	0. 05

【0116】上記の試験結果から明らかなように式(1)で表される化合物もしくはその塩は、優れたPAF受容体拮抗作用を有している。

【0117】また、本発明の化合物は、ADPによる血小板の凝集に関しては化合物の濃度を $100\ \mu\text{g/ml}$ まで上げても抑制しなかったことから、PAFに選択性拮抗作用を有していると言ふことができる。

[0118]

【発明の効果】本発明によれば、式(1)で表される化合物およびその薬理学的に許容される塩は、PAF拮抗作用を有しており、PAFが関与すると考えられる種々の疾患に対し、予防および治療効果を有すると期待される。殊に抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、ショック症状の緩和剤、血栓症の治療剤などとして利用できる。

[0114] Furthermore, total bound amount is [^{3}H] - PAF connection radiation amount under the test compound absence, nonspecific binding amount is [^{3}H] - PAF connection radiation amount under PAF existing of 1 M. result is shown in Table 2. As contrast agent WEB2086 (Japan Unexamined Patent Publication Showa 65-176591 number) which is disclosed as PAF antagonist was used.

[0115]

[Table 2]

[0116] As been clear from above-mentioned test result, compound or its salt which is displayed with Formula (I) has had PAF receptor antagonist action which is superior.

[0117] In addition, increasing concentration of compound to 100 $\mu\text{g/ml}$ in regardto cohesion of blood platelet, with ADP, it is possible compoundof this invention, from fact that you do not control, to have possessedthe selective antagonist action in PAF.

[0118]

[Effects of the Invention] According to this invention, compound and its pharmacologically acceptable salt which are displayedwith Formula (I) have had PAF antagonist action, it is expected that it possessesthe prevention and remedial effect, vis-a-vis various disorder which is thought that the PAF participates. It can utilize as palliative of in particular antiasthmatic , antiallergy drug , antiinflammatory and the shock symptom and therapeutic agent etc of thrombosis.

